

Aus der Chirurgischen Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Kümmerle)

INSELZELLTUMOREN DER BAUCHSPEICHELDRÜSE
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER INSULINOME

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen
vorgelegt von

Walther Christ
aus Langenlonsheim

Mainz 1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor:Prof.Dr.med.H.Kümmerle)

INSELZELLTUMOREN DER BAUCHSPEICHELDRÜSE
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER INSULINOME

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen
vorgelegt von
Walther Christ
aus Langenlonsheim

Mainz 1976



Fachbereichsdekan: Professor Dr.C.-H. Schweikert

1. Gutachter: Professor Dr.H.Brünner

2. Gutachter: Professor Dr.R.Loß

I N H A L T

	Seite
I AUFGABENSTELLUNG DER ARBEIT	1
II GESCHICHTLICHER ABRIS	2
Allgemeines - Insulinome - A-Zelltumoren - Syndrome nach Zollinger Ellison und Verner-Morrison	
III EINTEILUNG DER INSELZELLTUMOREN UND ÜBERSICHT ÜBER DAS EIGENE KRANKENGUT	11
IV EIGENE ERGEBNISSE ZUM KRANKHEITSBILD DES ORGANISCHEN HYPERINSULINISMUS VON 1967 BIS 1974 Kasuistiken - Tabellarische Übersichten	17
V ZUM KRANKHEITSBILD DES ORGANISCHEN HYPERINSULINISMUS Definition der Hypoglykämie - Symptomatologie des organischen Hyperinsulinismus - Geschlechts- und Alters- verteilung - Differentialdiagnose hypoglykämischer Zu- stände	33
VI DIAGNOSTIK DES ORGANISCHEN HYPERINSULINISMUS - Testverfahren - Routinemäßige Blutzuckerbestimmungen - Whipplesche Trias Provokationstests: Hungerversuch - Tolbutamidtest - Leu- cintest - Glukagontest - Glucosebelastung (oral und i.v.) Plasmainsulinbestimmung : Nüchternwerte - Gleichzeitig mit Blutzuckerbestimmungen - Diagnostischer Nutzen von rechnerischen Blutzucker - Insulin-verhältnissen Bedeutung der Bestimmung des Proinsulins	46
VII PRÄOPERATIVE TUMORLOKALISATION BEI INSELZELLTUMOREN Einführung - Kasuistiken von Patienten mit nicht-insu- linproduzierenden Inselzelltumoren - Indirekte radiolo- gische Verfahren - Szinigraphie von Pankreas und Leber - selektive Angiographie: Verfahren und eigene Ergebnisse - Diskussion	61

VIII THERAPIE DES ORGANISCHEN HYPERINSULINISMUS	84
Chirurgische Therapie	
Indikation - Ergebnisse - Operationsvorbereitung -	
Operation - Vorgehen bei nicht lokalisierbaren Läsionen -	
Intraoperative Blutzuckerbestimmung - Operationsmethoden-	
Vorgehen bei metastasierenden Inselzellkarzinomen - Kom-	
plikationen	
Medikamentöse Therapie	
Indikationen - Medikamente - Komplikationen - Ergebnisse	
IX ZUSAMMENFASSUNG	96
X LITERATURVERZEICHNIS	98
XI LEBENSLAUF	121

I AUFGABENSTELLUNG DER ARBEIT

Von 1967 bis 1974 wurden in der Chirurgischen Universitätsklinik in Mainz 12 Patienten mit histologisch gesicherten Inselzelltumoren behandelt. In 9 Fällen lag ein organischer Hyperinsulinismus vor, bei einem Patienten ein endokrin stummer Tumor. Bei zwei weiteren Patienten handelte es sich um ein Zollinger-Ellison Syndrom, das jeweils im Rahmen einer multiplen endokrinen Adenomatose (MEA) auftrat. Der zwölfte Patient hatte eine histologisch gesicherte Hyperplasie des Inselzellsystems.

In den 10 hormonal-aktiven Tumoren war einer maligne und einer malignitäts-verdächtig. Bei dem hormonal-stummen Tumor handelte es sich um ein Inselzellcarcinom.

Dieses Krankengut soll zum Anlaß genommen werden, die hier gesammelten Erfahrungen im Vergleich mit den Darstellungen der Weltliteratur zu überprüfen.

Dabei kann es nicht Aufgabe einer Dissertation sein, das komplexe Gebiet der Inselzelltumoren in monographischer Form zu erfassen. Dem Rahmen einer solchen Arbeit eher angemessen erscheint der Versuch, exemplarisch ein Krankheitsbild in seinen klinischen Parameter darzustellen und in wechselseitiger Prüfung mit den Erkenntnissen und Ergebnissen der Weltliteratur zu analysieren.

Als das häufigste der durch Inselzelltumoren verursachten Krankheitsbilder bietet sich für dieses Vorgehen der organische Hyperinsulinismus an.

Die übrigen Fälle unseres Krankengutes sollen dort zur Analyse herangezogen werden, wo es um die Auseinandersetzung mit einer für alle Inselzelltumoren gleich gelagerten Problematik geht.

II GESCHICHTLICHER ABRISS

Allgemeines

Die Geschichte des Inselzellsystems der Bauchspeicheldrüse ist eng mit dem Aufblühen anatomischer Forschungen im vergangenen Jahrhundert verbunden. Wie in keiner Zeit zuvor war das Interesse an morphologischen Zusammenhängen der Mittelpunkt medizinischer Forschung geworden. Der Wunsch das pathologisch-anatomische Substrat von Krankheiten aufzudecken, prägte die Zeit in der Virchow die Zellulärpathologie schuf. Neben der Beschreibung des histologischen Aufbaues der Lymphknoten, der feingeweblichen Struktur des Lymphgefäßsystems, brachte die Mitte des 19. Jahrhunderts auch die Entdeckung des Inselzellsystems der Bauchspeicheldrüse. (28)

Paul LANGERHANS beschrieb in seiner Doktorarbeit aus dem Jahre 1869 erstmals die Morphologie der mikroskopisch kleinen Zellenester, die er -eingebettet ins Parenchym des exokrinen Pankreas-gefunden hatte.(89) Doch Interesse und Anerkennung der Fachwelt blieben dieser Entdeckung zunächst noch versagt. Erst Laguesse erkannte 1893, vier Jahre nach Langerhans Tod, die Bedeutung und Tragweite dieser Arbeit. Auf seinen Vorschlag hin sollte das Organ den Namen seines Entdeckers tragen. (85) Die Ergebnisse seiner eigenen histologischen Untersuchungen am Pankreas ließen ihn als ersten eine inkretorische Aktivität des Inselzellsystems vermuten. (86)

Mit diesem Hinweis auf die mögliche endokrine Funktion des Organs zeigte er schon 1894 die Richtung an, von der die spätere Erforschung des Inselzellapparates und seiner pathologischen Zustände die stärksten Impulse erhalten sollte.

In den nächsten Jahren fanden krankhafte Veränderungen des Inselorgans in erster Linie pathologisch-anatomisches Interesse. Auch bei der Erstbeschreibung eines Inselzelladenoms durch den amerikanischen Pathologen NICHOLLS 1902 steht dieser Aspekt (116) ganz im Vordergrund. Seine Arbeit, wie auch jene

20 Veröffentlichungen, die WARREN bis 1926 zusammentrug, lassen bis auf eine Ausnahme, bei der auf einen gleichzeitig bestehenden Diabetes mellitus hingewiesen wird, jeden weiteren Hinweis auf eine eventuelle endokrine Aktivität vermissen. (157) Der Widerhall, den diese wenigen Veröffentlichungen in der Fachwelt fanden, war nur gering. Man betrachtete diese Tumoren als pathologische Besonderheiten ohne klinische Bedeutung. (71)

Insulinome

Eine Änderung der Betrachtungsweise, eine neue Art der Bewertung, die neben den morphologischen die funktionellen Gesichtspunkte stärker berücksichtigte, bahnte sich nach der Entdeckung des Insulins durch BANTING und BEST im Jahre 1921 an.

Der Bericht von HARRIS (1924) über die Folgen einer zu hoch dosierten Insulintherapie schuf neue Einsichten in die hormonellen Regulationsmechanismen des Zuckerstoffwechsels und deren Störungen. (62) Er stellte neben den Diabetes mellitus, der bekanntlich durch ein Zuwenig an Insulin verursacht war, ein ebenso deletäres Krankheitsbild durch ein Zuviel von -in diesem Fall parenteral zugeführtem- Insulin. Schon ein Jahr später konnte MAC CLENAHAN bei einem Patienten, der unter hypoglykämischen Attacken gelitten hatte, bei der Obduktion einen Tumor des Inselzellsystems nachweisen. (102a) In Anbetracht der Erkenntnisse von HARRIS war der kausale Zusammenhang offensichtlich.

WILDER führte 1927 erstmals einen Patienten, bei dem er einen organischen Hyperinsulinismus vermutete, der chirurgischen Therapie zu. Der Operationserfolg blieb allerdings unbefriedigend, da das vorgelegene Inselzellcarcinom schon Lebermetastasen gesetzt hatte. (163) Es blieb ROSCOE GRAHAM vorbehalten, als erster (1929) seinen Patienten durch die Entfernung eines Inselzelladenoms von hypoglykämischen Anfällen zu befreien und eine definitive Heilung der Krankheit zu erreichen. (55)

Nach der Aufdeckung des pathophysiologischen Hintergrundes dieser Krankheit hatten die chirurgischen Erfolge den Weg vorgeschrieben, den die Therapie zu gehen hatte. Die eigentliche Problematik lag nun in der Diagnostik.

Selbst wenn es gelungen war, für das bunte Symptomenbild eines Patienten -das schon an eine psychiatrische Erkrankung denken ließ- eine Hypoglykämie verantwortlich zu machen, so erlaubte doch die Vielzahl ätiologischer Möglichkeiten dieses Zustandes noch lange nicht, den Verdacht auf einen organischen Hyperinsulinismus auszusprechen. Einen wesentlichen Fortschritt in Richtung auf eine einfachere und eindeutigere klinische Erfassung dieses Krankheitsbildes brachte WHIPPLES Forderung, die Verdachtsdiagnose "organischer Hyperinsulinismus" an den Nachweis dreier Hauptsymptome zu binden. (162)

Folgendes sind die Kriterien der nach ihrem Verfasser benannten Trias:

- 1) wiederholte hypoglykämische Anfälle, nüchtern oder nach körperlicher Belastung
- 2) Blutzuckerabfall auf Werte unter 50 mg% während dieser Krisen
- 3) prompte Besserung der Symptomatik auf orale und/oder parenterale Glukosezufuhr.

Der geringe Aufwand zum Nachweis der drei Symptome und ihre relativ große Aussagekraft haben der "Whippleschen Trias" -neben neueren speziellen Methoden- immer noch einen wesentlichen Platz in der klinischen Diagnostik unserer Tage bewahrt. Ihr ist es nicht zuletzt zuzuschreiben, daß das seltene Krankheitsbild des organischen Hyperinsulinismus in der Folgezeit so häufig diagnostiziert wurde, wie es die Sammelstudie von HOWARD und MOSS (1950) mit ihren 398 Fällen dokumentiert. (71)

Auf die Ergebnisse dieser und anderer Fallsammlungen, wie auch auf die Entwicklung und Bedeutung moderner Diagnoseverfahren soll im weiteren Verlauf dieser Arbeit eingegangen werden.

A-Zelltumoren

A-Zelltumoren besitzen im Gegensatz zu den hormonaktiven B-Zelltumoren kaum eine klinische Bedeutung. Das theoretische Interesse, das ihr seltenes Vorkommen immer wieder - gerade in Bezug auf manche Theorien des Diabetes mellitus (159)- erweckte, mag dennoch einen kurzen Abriß ihrer Geschichte rechtfertigen.

Verschiedene Autoren hatten schon frühzeitig (TSCHASSONIKW 1900 (152), SSOBOLEW 1902 (146), SCHULZE 1906 (137)) darauf hingewiesen, daß das Inselzellsystem zumindest aus zwei differenten Zelltypen bestand. LANE unterteilte 1907 diese Zellen - entsprechend der Anfärbbbarkeit ihrer Granula nach Vorbehandlung mit 70% Alkohol- in A- und B-Zellen. (88)

Die Qualität der verfügbaren Färbemethoden reichte allerdings nicht aus, eine eindeutige und jederzeit reproduzierbare Darstellung beider Zelltypen zu gewährleisten.

Diese technische Schwierigkeit war auch der Hauptgrund, daß jene Entdeckungen, die die Bedeutung des Inselzellsystems für den Kohlenhydratstoffwechsel aufzeigten (BANTING und BEST 1921: Entdeckung des Insulins; MURLIN 1923: Entdeckung des Glukagon), zunächst ohne nennenswerten Einfluß auf die morphologische Forschung blieben. Einen Fortschritt brachten erst die vierziger Jahre mit der Entwicklung leistungsstarker Färbungen durch GOMORI und FERNER. Durch sie wurde auch die Klärung der lange strittigen Frage nach der Existenz von A-Zelltumoren möglich.

HESS gelang erstmalig 1946 der zweifelsfreie Nachweis, daß der von ihm beschriebene Tumor aus A-Zellen bestand. (68)

Frühere Beschreibungen dieser Geschwulstform, z.B. von SMITH und SEIBEL (1931) oder von ROSS und TOMASCH (1934) hielten (145, 132) -nicht zuletzt in Anbetracht der neuen Kriterien, die diese Färbemethoden geschaffen hatten- einer erneuten Prüfung nicht stand (SEIFERT und BERDROW 1958 (139)).

Mit FEYRTERS vergleichenden anatomischen Studien -wobei eine inkretorische Aktivität der A-Zellen vermutet und die Ähnlichkeit von A-Zelltumoren mit Dünndarmcarcinoiden beschrieben wurden- trat der Verdacht einer möglichen endokrinen Tätigkeit dieser Tumoren auf. (42, 43, 42a)

Das gemeinsame Vorkommen von Tryptophan in A-Zellen -hier ein Baustein des Glukagons- und in Dünndarmcarcinoiden schien die Hypothese einer möglichen Serotoninproduktion von A-Zelltumoren zu stützen. Erneute Relevanz erhielt diese Theorie durch Berichte van der VEERS (1964) und SAYLES (1965). Beide beschrieben das Auftreten eines Carcinoidsyndroms bei Inselzelltumoren. (153,135)

Die Untersuchungen von DAEDE, FERNER und KASTRUP (1950), die die A-Zellen als Ort der Glukagonsynthese sichern konnten, gaben der Frage nach der endokrinen Aktivität dieser Tumoren eine neue Richtung. (50)

ZOLLINGER und ELLISON wiesen 1955 im Serum eines Patienten mit einem A-Zelltumor eine Substanz nach, die in ihrem elektrophoretischen Verhalten dem Glukagon glich. Die Hyperglykämie, verursacht durch Injektion dieser Substanz im Tierversuch, bestätigte das glukagonartige Verhalten. (170)

Andere Autoren, VERNE (1955), CAVALLERO (1956), SEIFERT und BERDROW (1958), berichteten über Auftreten eines leichten Diabetes mellitus in Gemeinschaft mit dem Auftreten von A-Zelltumoren. (154, 20, 139)

SEIFERT vermutete bei diesen Tumoren -nach seinen Sektionserfahrungen gehäuft in der 7-8. Lebensdekade-eine Bedeutung für die Verschlechterung eines bestehenden Altersdiabetes zu finden. (139) Auch GÖSSNER und KORTING (1960), die durch pharmakologische Testungen erstmals die blutzuckersteigernde Wirkung des Tumorextraktes nachweisen konnten, verwiesen auf eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels bei ihrem Patienten. (53)

Einmal nur gelang es bislang die Diagnose " Glukagonom" durch folgenden Nachweis zu erhärten:

- 1) eines histologisch gesicherten A-Zellcarcinoms
- 2) eines gleichzeitig bestehenden Diabetes mellitus
- 3) eines erhöhten Glukagongehaltes im Tumorgewebe und
- 4) einer erhöhten Glukagonkonzentration im Plasma.

(McGAVRAN 1966). (104)

Die Frage, ob eine Überproduktion an Glukagon einen Diabetes mellitus verursacht, vermochte auch diese Untersuchung nicht zu beantworten. Das Bestehen von Metastasen bei der Operation verhinderte eine Totalentfernung der Geschwulst, die mit einer anschließenden Stoffwechsellnormalisierung den klinischen Beweis für die diabetogene Wirkung einer erhöhten Glukagonproduktion erbracht hätte.

Syndrome nach Zollinger-Ellison und Verner-Morrisson

Tierversuche ließen schon in den zwanziger Jahren die Vermutung einer ätiologischen Bedeutung des Pankreas für die Bildung peptischer Ulcera des Magen-Darmtraktes aufkommen (MANN 1923). (93)

DARGSTEDTS Versuche mit Hunden (1942) erhärtete diesen Verdacht. Er konnte nachweisen, daß eine Pankreatektomie bei Hunden kaum das Auftreten von Ulcera zur Folge hätte. Das Anlegen einer äußeren Pankreasfistel führte dagegen fast regelmäßig zur Entstehung von Ulcera (29,30). POTH stellte schon 1948 fest, daß exokrines und endokrines Pankreas Relevanz für die Ulcusentstehung besitzen konnten. (127)

Weitere Veröffentlichungen, SAILER (1946), AMENDOLA (1949) und CUNNINGHAM (1952) berichteten über gemeinsame Vorkommen von Inselzelltumoren und Ulcuskrankheiten. (134,3,25)

Diese Autoren sahen jedoch darin kaum mehr als ein zufälliges Zusammentreffen.

ZOLLINGER und ELLISON deckten erst (1955) anhand zweier Fälle von therapieresistenter Ulcusdiathese bei Inselzelltumoren den kausalen Zusammenhang dieser Konstellation auf. (170)

Als pathophysiologisches Korrelat der Erkrankung postulierten sie: " an ulcerogenic humoral factor of pancreatic islet origin".

Diese Forderung wurde durch eine frühere Beobachtung von ZOLLINGER gestützt, bei der nach Entfernung eines Inselzelltumors die Ulcuskrankheit aussetzte (173).

Das weltweite Echo auf diese Veröffentlichung zeigte -nicht zuletzt durch die Anzahl von zusätzlichen Fallbeschreibungen, die nun erschienen- das mehr als akademische Interesse an diesem Krankheitsbild. Man versprach sich von der Analyse dieses Syndroms Einblicke in die Genese der Ulcus-Krankheit über den Rahmen dieser seltenen Krankheitsform hinaus.

Das Postulat eines ulcerogenen Faktors führte zu intensiven biochemischen Studien mit dem Ziel der Identifikation dieser Substanz.

GREGORY und TRACE gelang es, 1960 eine gastrinähnliche Substanz aus Tumorgewebe zu isolieren (57). Vier Jahre später konnte GREGORY die chemische Struktur der aus Inselzelltumoren bei Z-E-S gewonnenen Substanz aufklären und beweisen, daß ihre Aminosäuresequenz der des Gastrins entsprach (58).

ZOLLINGER und ELLISON, beeinflußt von der Whippleschen Trias, legten Wert darauf, ihr neu entdecktes Krankheitsbild durch drei Symptome eindeutig und für den klinischen Gebrauch ausreichend zu beschreiben. Diese drei Kriterien waren:

- 1) ungewöhnliche Lokalisation von Magen-Darmulcera; unbefriedigende Ergebnisse bewährter ulcuschirurgischer Verfahren
- 2) excessive Überproduktion von Magensaft und -säure, weder mit medikamentöser noch mit chirurgischer Therapie beherrschbar
- 3) Nachweis eines unspezifischen Inselzelltumors der Bauchspeicheldrüse.

Schon bald aber wurde in weiteren Veröffentlichungen (MAYNARD 1958; ZOLLINGER und GRAIG 1960) auf die Bedeutung von Diarrhoen und Steatorhoe als zusätzliches Symptom hingewiesen (102, 171).

Die volle Relevanz der Diarrhoen als Krankheitsmaterial für das Zollinger-Ellison-Syndrom unterstrich ELLISONS Sammelstudie über 260 dokumentierte Fälle (33). Bei 30% der Patienten waren Durchfälle in der Regel als erste Manifestation aufgetreten.

Alle bisher angeführten Berichte beschrieben Diarrhoeen als Prodromi oder Teil eines ulcusbestimmten Krankheitsbildes. Bald erschienen aber auch Studien über Inselzelltumoren, deren klinisches Bild nur von schweren Durchfällen mit Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes bestimmt war.

Eine erste Beschreibung dieser Symptomenkonstellation stammte von PRIEST und ALEXANDER aus dem Jahr 1957 (128).

Ein Jahr später legten VERNER und MORRISON eine Übersichtsarbeit über zwei eigene Fälle und sieben Berichte aus dem Schrifttum vor, mit gemeinsamen Vorkommen von Inselzelltumoren mit therapieresistenten Durchfällen und Hypokalämie (155). In dieser Arbeit wiesen die Verfasser erstmals auf die Möglichkeit hin, daß das Z-E-S und das von ihnen skizzierte Krankheitsbild durch zwei verschiedene Tumorformen mit unterschiedlicher endokriner Aktivität bedingt sein könnten. Dieses "Syndrom of refractory watery diarrhea and hypokalemia" klar vom Z-E-S abzutrennen gelang ihnen allerdings nicht.

Vier der von ihnen angeführten Fälle aus der Fachliteratur zeigten atypisch lokalisierte Ulcera des Magen-Darmtraktes. (Die Fälle IV, VII, VIII und IX nach der Zählung der Autoren).

In einem Fall war sogar excessive Magensäureproduktion nachgewiesen worden (Fall VII). Die Untersuchungsbefunde der eigenen Fälle lassen -wohl auf Grund der fehlenden Ulcus-symptomatik- Bestimmungen des Magensaftes auf Menge und Säuregehalt vermissen.

Erst MURRAYS Report (1961) über Diarrhoeen bei einem Inselzelltumor und gleichzeitig bestehender Achlorhydrie machte evident, daß hier vom Z.-E.S. differenter Pathomechanismus vorliegen muß (114). Weitere Berichte grenzten das Krankheitsbild deutlich gegen das Z.-E.S. ab und suchten es unter dem Namen "pancreatic cholera" (MATSUMO 1966) oder, nach den auftretenden Symptomen von MARKS (1967) W D H A (Watery diarrhea, Hypoklemia, Achlorhydra) Syndrom benannt, zu etablieren (101, 96).

Die Diskussion um das wirksame Agens dieser Tumoren umfaßte von einem möglichen toxischen Einfluß auf die Transportfunktion der Darmmukosa bis hin zu bestimmten Hormonen ein weites Spektrum. Untersuchungsbefunde von ZOLLINGER (1968) und CLEATOR (1970) konnten Sekretin als endokrine Wirksubstanz dieser Tumorgruppe wahrscheinlich machen (172,22).

Letzte Klarheit besteht in dieser Frage allerdings noch nicht. Denn andere Autoren fanden entweder keinen Hinweis auf eine sekretinähnliche Aktivität oder wiesen, wie ELIAS et al., das Enterohormon GIP (gastric inhibitory polypeptide) als endokrinen Wirkstoff nach (32).

III Einteilung der Inselzelltumoren und Übersicht über das eigene Krankengut

Die Einteilung der Geschwulste, die vom Inselzellsystem der Bauchspeicheldrüse ausgehen, erfolgt gemeinhin nach zwei Gesichtspunkten:

- 1) nach Maßgabe der endokrinen Aktivität,
- 2) nach morphologischen Kriterien mit Präferenz der Fragestellung nach Dignität und Zelltyp der Tumoren.

ad 1)

Eine Differenzierung nach dem inkretorischen Verhalten wird am ehesten klinischen Bedürfnissen gerecht. Sie unterscheidet zunächst:

hormonal stumme und hormonproduzierende Tumoren.

Die Geschwulsteder letzten Gruppe sind in ihrem pathophysiologischen Verhalten weitgehend untersucht und in wohldefinierte Krankheitsbilder zusammengefaßt. Sie machen den grösseren und klinisch bedeutenderen Anteil aus. Es handelt sich dabei - nach abnehmender Häufigkeit geordnet - um folgende Syndrome:

- 1) organischer Hyperinsulinismus
- 2) Zollinger-Ellison Syndrom
- 3) Verner-Morrison Syndrom

Seltener als die oben angeführten, aber für die damit konfrontierten Kliniken kaum weniger interessant und aus theoretischen Gründen bedeutend, sind die glukagonbildenden Tumoren und die Geschwulste, die durch Produktion sogenannter "aberrierender" Hormone, wie ACTH und Serotonin, ein Cushing- oder ein Carcinoid-Syndrom, hervorrufen.

Ergebnisse neuerer Untersuchungen sprechen dafür, daß Inselzelltumoren noch weitere Polypeptide, über deren Struktur und endokrine Wirksamkeit allerdings noch wenig bekannt ist, sowie bestimmte biogene Amine bilden können. (142, 143)

In unserem Krankengut stellten wir neunmal die Diagnose "organischer Hyperinsulinismus" und zweimal die Diagnose "Zollinger-Ellison-Syndrom". In beiden Fällen trat das "Z - E - S" im Rahmen einer multiplen endokrinen Adenomatose auf.

Bei zwei weiteren Patienten wurde unter der klinischen Diagnose eines "Verner-Morrison-Syndroms" eine Teilresektion des Pankreas vorgenommen. In beiden Fällen besserte sich das bestehende Krankheitsbild. Doch selbst bei genauester histologischer Analyse des Resektats konnten keine pathologischen Veränderungen des Pankreas nachgewiesen werden.

Klinische Diagnosen von Patienten mit Inselzelltumoren
Chirurgische Klinik der Universität Mainz
(1967 - 1974)

9 organischer Hyperinsulinismus

2 Zollinger-Ellison-Syndrom

1 unklarer Oberbauchtumor

Obgleich Inselzelltumoren bei ca. 1% der Fälle eines Sektionsgutes vorkommen - und in der Mehrzahl der Fälle der Nachweis einer endokrinen Aktivität nicht gelingt - werden hormonale stumme Geschwülste doch nur selten klinisch erfasst. (139) Sie besitzen nicht die eindrucksvolle Symptomatik der hormonbestimmten Krankheitsbilder und führen den Patienten nur in seltenen Fällen - bei außergewöhnlicher Größe des Tumors oder mechanischen Komplikationen - in ärztliche Behandlung.

So wurde auch bei unserer Patientin H.I. das hormonal stumme Inselzellkarzinom erst bei der Probelaпарatomie zur Abklärung eines unklaren Oberbauchtumors diagnostiziert.

ad 2)

Zwischen den klinisch eindeutig klassifizierbaren benignen und den malignen Inselzelltumoren - den Adenomen und Karzinomen -

steht eine dritte Gruppe die von FRANTZ (1940) als "questionable" und von HORWARD und MOSS (1950) als "suspicious malignant tumors" bezeichnet wurden. (46, 71)

Das histologische Bild zeigt Tumoren mit Infiltration der Kapsel oder ohne Kapsel, Einwachsen von Tumorzellen in Blutgefäße oder celluläre Anaplasien mit zahlreichen Mitosen (71, 109). Das Fehlen von Metastasen intra operationem und während des postoperativen Verlaufs sowie die geringe Rezidivneigung, die dieser intermediäre Typ mit der Mehrzahl der Inselzellgeschwulste teilt, weisen seine Gutartigkeit aus. Da benigne und maligne Verlaufsformen sich durch den histologischen Aspekt des Primärtumors allein nicht sicher differenzieren lassen, ist die Diagnose der Malignität an den Nachweis von Metastasen gebunden (71, 15).

Eine weitere morphologische Besonderheit dieser Krankheitsgruppe stellen die Hyperplasien und Mikroadenomatosen des Inselzellsystems dar, die bei der feingeweblichen Untersuchung oft nur schwer von einander zu trennen sind (109). Bei 10 - 20 % objektivierter Krankheitsfälle liegen sie entweder als hormonal stumme Formen vor oder sie führen durch die Produktion inkretorischer Wirksubstanzen zur Ausbildung der oben erwähnten hormonbestimmten Krankheitsbilder. Eine Aufschlüsselung der Inselzelltumoren nach ihrem histologischen Aufbau, wie sie SEIFERT (1958) an über 400 Fällen vornahm, läßt folgende Relationen erkennen(139) :

Adenome machen mit 75 % der Gesamtzahl den größten Anteil dieser Geschwulste aus. Ihre Größe liegt in der Regel (90%) unter einem Durchmesser von 3 cm. Sie werden nach morphologischen Kriterien in solide einfache, trabekuläre und partiell tubuläre Adenome unterteilt. In seltenen Fällen kann es sich um Kollisionstumore handeln (Mischformen von Adenomen mit Cystadenomen) (109). Die suspekt malignen Geschwulste werden - entsprechend ihrem biologischen Verhalten - normalerweise den Adenomen zugeordnet. Ihr Anteil

beläuft sich auf 10 - 15 % der Adenome (vgl. HORWARD und MOSS: intermediäre Form = 13 % der lokalisierten benignen Tumoren)(71). In etwa 10 % der Fälle liegen Mikroadenomatosen oder Hyperplasien allein vor. Berücksichtigt man ihr gemeinsames Vorkommen mit Adenomen und Karzinomen, beläuft sich ihre Häufigkeit auf annähernd 20%.

Maligne Entartungen sind selten. Nur in 15 % der Fälle liegen Karzinome mit Metastasen vor, mit Hauptlokalisation in der Leber und den peripankreatischen Lymphknoten.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die pathologisch-histologischen Befunde, die bei 12 Patienten mit Inselzelltumoren in unserem Krankengut erhoben wurden.

Die anschließende Übersicht ordnet die pathologisch-histologischen Befunde den klinischen Diagnosen zu.

Histologische Diagnosen bei 12 Patienten mit Inselzelltumoren
Chirurgische Klinik der Universität Mainz
(1967 - 1974)

9 Adenome
2 Karzinome
1 Hyperplasie

Zuordnung des histologischen Befundes zur klinischen Diagnose

9 Fälle organischer Hyperinsulinismus:
7 Adenome 1 Karzinom 1 Hyperplasie
2 Fälle Zollinger-Ellison-Syndrom:
2 multiple Adenome
1 unklarer Oberbauchtumor;
1 Karzinom

Die Ergebnisse zeigen eine gute Übereinstimmung mit der in der Literatur angegebenen Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Tumorformen:

	Eigene Fälle	Literatur
Adenome	9 von 12 (= 75 %)	75 %
Karzinome	2 von 12 (= 16,7%)	15 %
Hyperplasien	1 von 12 (= 9,3%)	10 %

Einen der Diagnose "suspicious malignant tumor" entsprechenden Befund fanden wir nur bei einem Tumor der Patientin K.C. (Z.-E.S.). Entsprechend der oben gegebenen Zuordnung dieser Tumoren haben wir ihn den gutartigen Adenomen zugerechnet.

Die Zuordnung der Inselzelltumore zu einem bestimmten Zelltyp ist problematisch. Klarheit besteht nur für die B-Zell- und A-Zell-Geschwulste, da die färberischen und ultrastrukturellen Gegebenheiten dieser Zellen oft eine Zuordnung erlauben.

Die heute gebräuchliche cytologische Einteilung unterscheidet in B-Zell- und Nicht-B-Zell-Tumoren. Unter dem zweiten Begriff wird die Mehrzahl der hormonproduzierenden und hormonal stummen Geschwulstformen, deren Zellformen bei der histologischen Untersuchung z.T. deutliche Unterschiede erkennen lassen, zusammengefaßt.

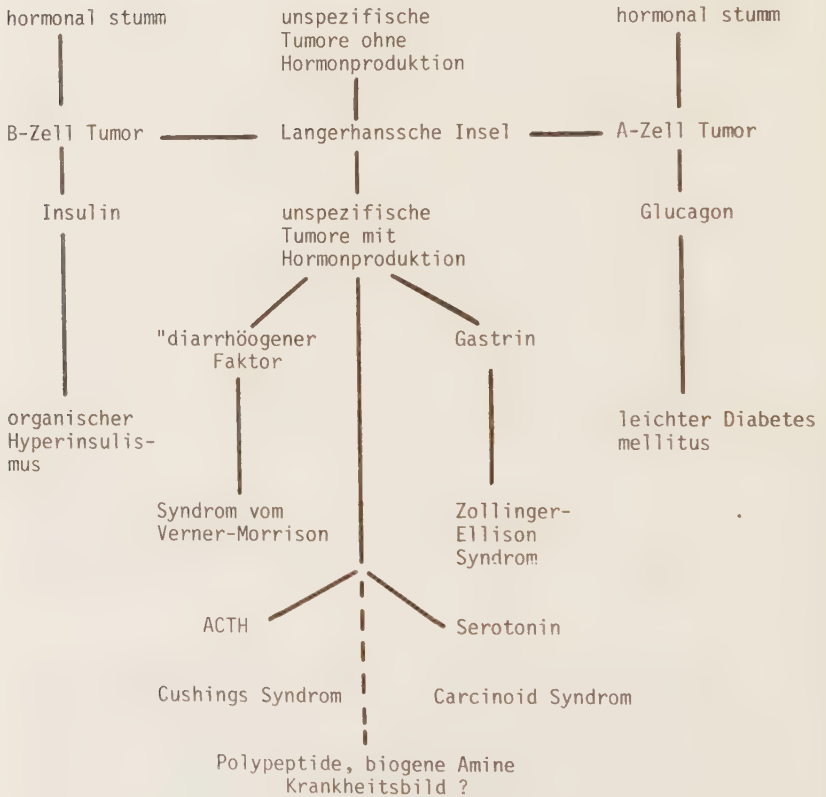
Alternativ zu dieser Einteilung wird in der anglo-amerikanischen Literatur gelegentlich der Terminus "unspezifischer Tumor" für die cytologisch noch nicht klassifizierten Geschwulste gebraucht. Da es heute schon möglich ist, von den "Nicht-B-Zell-Tumoren" die A-Zell-Geschwulste als eigene Gruppe abzutrennen, und überdies neuere Untersuchungen über kurz oder lang die endgültige Bestimmung des Zelltyps für das Z.-E.S. und die "carcinoid islet cell tumors" erwarten lassen, empfiehlt es sich in Zukunft dieser Definition den Vorzug zu geben.

Histologische Bestimmungen des Zelltyps wurden in unserem Krankengut nicht durchgeführt.

Tabelle 1

Übersicht über die Tumore des Inselzellsystems

Tumor : Adenom, Inselzellhyperplasie , Karzinom



IV EIGENE ERGEBNISSE ZUM KRANKHEITSBILD DES
ORGANISCHEN HYPERINSULINISMUS VON 1967 - 1974

Kasuistiken

Fall 1: K.L., 47 Jahre, weibl.

Anamnese:

Familienanamnese und Eigenanamnese sind unauffällig.

2 1/2 jährige Anamnese anfallsartiger Zustände, die mit vegetativen Erscheinungen und Heißhungergefühl beginnen und in Krampfanfälle mit Bewusstseinsverlust übergehen. Daneben bestehen anfallsweise Verwirrheitszustände, Mundautomatismen, Zwangslachen und -weinen. Die Anfälle treten hauptsächlich morgens vor dem Frühstück und kurz vor den Mahlzeiten auf. Eine versuchte antiepileptische Behandlung unter der Diagnose Temporallappenepilepsie -dafür sprachen EEG-Veränderungen und pneumoencephalographische Veränderungen - blieb erfolglos.

Physikalische Untersuchung: Adipositas und Struma colli.

Laborwerte: Die Ergebnisse der Routineuntersuchungen lagen im Normbereich. NBZ: wiederholt unter 40mg%. Beim Hungerversuch kam es trotz niedriger BZ-werte nicht zu einem hypoglykämischen Anfall. Abbruch des Versuchs nach 17 Std.. Tolbutamid-, Glucagon- und Leucin-belastung zeigten einen insulinomtypischen Ausfall; 45 Min. nach der i.v. Glucosebelastung geriet die Patientin in einen hypoglykämischen Schock:

Radiologische Befunde: Pankreas und Leberszintigramme waren unauffällig. Bei der selektiven Cöliakographie kam eine lo-pfennigstückgroße Kontrastmittelanreicherung im Übergang vom Pankreaskörper zum Pankreasschwanz zur Darstellung.

Operation: Enukleation eines kirschgroßen Adenoms aus dem Korpusbereich.

Histologie: benignes Inselzelladenom

Postoperativer Verlauf: Der BZ stieg intraoperativ nach Adenomentfernung von 83 auf 107mg% an. Alle postoperativ angefertigten BZ-Tagesprofile lagen im Normbereich. Mit Ausnahme einer leichten Begleitpankreatitis war der Heilungsverlauf komplikationslos. Hypoglykämische Anfälle wurden nicht mehr beobachtet.

Fall 2: W.M., 57 Jahre, weibl.

Anamnese:

Familien- und Eigenanamnese sind unauffällig.

Vor neun Jahren trat im Anschluß an eine kurzdauernde Bewußtlosigkeit eine Hemiplegie der re. Seite auf, die einen Tag bestand. In der Folgezeit kam es wiederholt zu anfallsartigen Zuständen, morgens vor dem Frühstück und vor den Mahlzeiten, die mit vegetativen Symptomen begannen und zu Krampfanfällen und Bewußtlosigkeit führten. Durch Nahrungsaufnahme waren die Anfälle sofort zu durchbrechen.

Durch Umstellung der Ernährungsgewohnheiten gelang es der Patientin, die Anfälle in den folgenden Jahren fast ganz zu unterdrücken. Erst während eines Krankenhausaufenthaltes nach einem Unfall, bei dem sich die Pat. mehrere Knochenbrüche und eine Gehirnerschütterung zugezogen hatte, wurden anläßlich morgendlicher Krampfanfälle und Zustände von Benommenheit hypoglykämische BZ-Werte festgestellt.

Befund: grobe, fast akromegale Gesichtszüge, viriler Beharrungstyp. Die Patientin ist läppisch und affektlabil und zeigt deutliche Erinnerungslücken.

Laborwerte: Ergebnisse der Routineuntersuchungen im Normbereich. NBZ wiederholt zwischen 30 - 40mg%; während des Hungerversuchs kam es zu einem hypoglykämischen Anfall. Leucinbelastung ist unauffällig; i.v. Tolbutamidtest durch Anstieg des Seruminsulins im Testverlauf verdächtig auf organischen Hyperinsulinismus. Die Glukagonbelastung zeigt einen Insulinomtypischen Verlauf. Bei der i.v. Glucosebelastung findet sich eine gesteigerte Glucosetoleranz.

Radiologische Befunde: Duodenographie in Hypotonie und Leberszintigraphie ergaben keinen pathologischen Befund. Bei der Pankreasszintigraphie fand sich eine auffällige inhomogene Aktivitätsspeicherung im Kopfbereich. Selektive Coeliakographie: Kontrastmittelanreicherung und pathologische Gefäße in pfennigstückgroßen Bereich des Pankreaskopfes.

Operation: Enukleation eines oberflächlichen ca. kirschgroßen Adenoms rechts von der Pankreasmitte.

Histologie: benignes Inselzelladenom.

Postoperativer Verlauf: Intraoperativer BZ-Anstieg nach Tumorentfernung von 146 auf 243 mg %. Die BZ-Tagesprofile zeigten zunächst eine Tendenz zur Hypoglykämie (BZ-Werte von 40 mg %),normalisierten sich aber ab vierten postoperativem Tag. Die Patientin blieb in der Folgezeit symptomfrei.

Fall 3: R.E., 46 Jahre, weibl.

Anamnese: Aus der Familienanamnese ist ein Diabetes mellitus der Mutter zu erwähnen, aus der Eigenanamnese eine im Alter von 27 Jahren durchgeführte Cholecystektomie. Seit 14 Jahren bestehen rezidivierende Verwirrheitszustände und Krampfanfälle. Die Anfälle zeigen eine ausgeprägte vegetative Symptomatik, sind in der Regel von Heißhungergefühlen begleitet und durch rechtzeitige Nahrungsaufnahme zu unterdrücken. Im Lauf der Jahre verschlimmert sich das Leiden. Als vor 6 Jahren niedrige BZ-Werte festgestellt wurden, wurde ärztlicherseits die prophylaktische Einnahme von Traubenzucker empfohlen. Daraufhin nahm die Patientin in 4 Jahren 15 kg an Gewicht zu.

Physikalische Untersuchung: Adipositas

Laborwerte: Ergebnisse aller Routineuntersuchungen im Normbereich. NBZ: zwischen 30 - 50 mg% bei Seruminsulinwerten zwischen 60 uE/ml - 150 uE/ml; i.v.Tolbutamidtest und i.v. Glucosebelastung mit gleichzeitiger Seruminsulinbestimmung sprechen für das Vorliegen eines organischen

Hyperinsulinismus.

Radiologische Befunde: Bei der MDP kommt eine kleine Hiatushernie zur Darstellung; selektive Coeliacographie: mandarinengroße Kontrastmittelanreicherung im Pankreas-schwanzbereich.

Operation: Abpräparation des mandarinengroßen Tumors vom Pankreasschwanz.

Histologie: Inselzelladenom ohne Hinweis auf Malignität.

Postoperativer Verlauf: Während der Op kam es nach der Eukleation des Tumors zu einem prompten BZ-anstieg (von 95 auf 150mg%). Der BZ-Spiegel erreichte mit 380mg% am Tage der Operation seinen Maximalwert, schon die BZ-Tages-profile der nächsten Tage lagen im Normbereich. Erneute Anfälle wurden nicht beobachtet.

Fall 4: E.W., 34 Jahre, männl.

Anamnese:

Vor 16 Jahren Hepatitis. Vor 15 Monaten traten erstmals vor dem Frühstück kurzdauernde Anfälle von Benommenheit auf, die sich in der Folgezeit häuften. Nach etwa einem Jahr erster Krampfanfall. Neurologische und neurochirurgische Untersuchung; antiepileptische Medikation. Danach zunehmende Verschlimmerung des Leidens mit Häufung der Krampfanfälle und merklicher Persönlichkeitsveränderung.

Klinische Untersuchung: unauffällig.

Laborwerte: Ergebnisse der Routineuntersuchungen im Normbereich; NZB zwischen 19-45mg% (keine subjektiven Beschwerden bei diesen BZ-Werten), orale Glucosebelastung: diabetischer Verlauf; i.v.Tolbutamidtest: insulinomtypischer Verlauf mit hypoglykämischen Schock nach 110 Min..

Radiologischer Befund: MDP: Funktionsstörungen im Duodenum und oberen Dünndarm; Duodenographie in Hypotonie: unauffällig. Die selektive Coeliacographie bringt keine pathologischen Veränderungen im Pankreasbereich zur Darstellung.

Operation: Nach Milzextirpation Entfernung eines bohnen-

großen, oberflächlich vom Pankreasschwanzgewebe eingehüllten Tumors.

Histologie: benignes Inselzelladenom.

Postoperativer Verlauf: BZ stieg 4 Stunden nach Op auf 240 mg%. Diabetische Stoffwechsellage machte für 5 Tage Substitution mit tgl. 20 E Insulin notwendig. Komplikationslose Wundheilung. Bleibende Anfallsfreiheit.

Fall 5: G.J., 33 Jahre, weibl.

Anamnese:

Familienanamnese und Eigenanamnese sind unauffällig. 2 1/2 Jahre lang Anamnese rezidivierender Anfälle: Beginn mit Gefühl innerer Unruhe und plötzlich einsetzender Rötung des Gesichts. Im weiteren Verlauf Desorientiertheit und zielloses Umherirren. In der Folgezeit: Häufung der Anfälle, Auftreten von Bewusstlosigkeit. Allgemeines Gefühl der Abgeschlagenheit und Leistungsunfähigkeit.

Physikalische Untersuchung: Adipositas. Halsstruma (euthyreot).

Laborwerte: Ergebnisse aller Routineuntersuchungen im Normbereich. BZ im Anfall: um 20 mg%; orale Glucosebelastung zeigt deutliche Tendenz zur Gegenregulation; i.v. Tolbutamidtest mit BZ von 19 mg% nach 30 Min. eindeutig positiv.

Radiologische Befunde: MDP und Tomographie bei Retropneumoperitoneum ergaben keine pathologischen Befunde; bei der selektiven Coeliacographie stellte sich das Parenchym ungewöhnlich kontrastiert bei unauffälligem Pankreas dar.

Operation: Nach Milzentfernung, Mobilisation und Palpation des gesamten Pankreas, wurde ca- pflaumengroßes Adenom im Kopfbereich des Pankreas durch Enukleation entfernt.

Histologie: 1,8 x 1 cm großes benignes Inselzelladenom.

Postoperativer Verlauf: Die postoperativ bestimmten BZ-werte zeigten nur geringe Tendenz zur Hyperglykämie. Eine Begleitpankreatitis (α -Amylase i.S. 2048/l, i.U. über 8000 U am ersten postoperativen Tag) klang unter konservativer Behandlung in drei Wochen ab. Erneute Anfälle wurden nicht beobachtet.

Fall 6: B.G., 35 Jahre, männl.

Anamnese:

Familien- und Eigenanamnese sind unauffällig. Vor einem 3/4 Jahr war ein deutlicher Leistungsabfall eingetreten, später kam es zu anfallsartigen Zuständen vorwiegend in den frühen Morgenstunden. Zunächst vegetative Symptomatik (Schwitzen, Zittern), dann z.T. stundenlange Bewußtseinsverluste.

Physikalische Untersuchung: Ausgeprägte Adipositas.

Laborwerte: Ergebnisse aller Routineuntersuchungen im Normbereich. NBZ: zwischen 20-60mg%, der Patient war bei diesen BZ-Werten bei klarem Bewußtsein; Ausfall des i.v.Tolbutamidtestes machte Insulinom wahrscheinlich (BZ nach 40 Min. 23mg%).

Radiologische Befunde: MDP und Pankreasszintigraphie waren unauffällig; bei selektiver Coeliakographie kam eine walnußgroße Kontrastierung am unteren Milzpol zur Darstellung. Differentialdiagnostisch wurde das Vorliegen eines ektopischen Insulinoms oder einer Nebenzusatzmilz erwogen.

Im EEG ließ sich neben Allgemeinveränderungen eine gewisse Krampfbereitschaft nachweisen.

Operation: Nach Splenektomie und Entfernung einer haselnußgroßen Nebenzusatzmilz wurde unter Annahme eines occulanten Insulinoms eine partielle linksseitige Pankreasresektion durchgeführt. Bei genauer Untersuchung fand sich im aufgetriebenen distalen Schwanzdrittel ein pflaumengroßes Adenom.

Histologie: Benignes Insulinom.

Postoperativer Verlauf: Die BZ-Werte lagen während der Operation bei Glucoseinfusion zwischen 100 - 175 mg%, nach der Resektion etwa bei 150 mg %, um zwei Stunden nach dem Eingriff auf 300 mg % anzusteigen. Wegen der diabetischen Stoffwechsellaage waren für 5 Tage Insulingaben notwendig. Der weitere postoperative Verlauf war durch die Ausbildung einer Pankreasfistel kompliziert, die erst nach Monaten ausheilte. Hypoglykämische Anfälle wurden nicht mehr beobachtet.

Fall 7: H.B., 27 Jahre, weibl.

Anamnese: Familien- und Eigenanamnese sind unauffällig. Vor 11 Wochen erstmaliges Auftreten von Schwächeanfällen mit Schweißausbrüchen in den frühen Morgenstunden. In der Folgezeit kam es zu kurzdauernden Absenzen mit retrograder Amnesie, dann zu kurzdauernden Bewußtseinsverlusten. Die Anfälle waren von Heißhunger auf süße Speisen und Getränke begleitet. Nahrungsaufnahme führte zur schnellen Besserung des Befindens.

Befund: Physikalische Untersuchung erbrachte keine pathologischen Befunde.

Laborwerte: Ergebnisse aller Routineuntersuchungen im Normbereich, NBZ: um 30mg%; i.V. Glucosebelastung ergab insulinomverdächtig hohe Insulinwerte; auch der Ausfall der oralen Leucinbelastung sprach für Insulinom.

Radiologische Befunde: Pankreasszintographie ohne pathologischen Befund: selective und superselective Coeliacographie: deutliche Kontrastmittelanreicherung in einem gut vascularisierten Bezirk in der Korpusmitte, keine pathologischen Gefäße nachweisbar.

Operation: Eukleation eines 1 cm großen, derben Adenoms aus dem Pankreaskopf.

Histologie: Benignes Inselzelladenom.

Postoperativer Verlauf: BZ stieg nach der Operation auf 330 mg% an, BZ-Tagesprofile lagen bereits in den ersten postoperativen Tagen wieder im Normbereich.

Nach kurzzeitigem Anstieg der α -Amylase im Wundsekret auf 8199 mU/ml heilte die Wunde komplikationslos ab. Erneute Anfälle wurden nicht beobachtet.

Fall 8: W.G., 50 Jahre, weibl.

Anamnese:

Seit einem 3/4 Jahr Klagen über zunehmende Müdigkeit und Adynamie. Vor 3 Monaten erstmals Bewußtseinsverlust. Während anschließendem Krankenhausaufenthalt fiel Patientin in mehrtätiges Koma. Nach wenigen beschwerdefreien Wochen traten zunächst in den frühen Morgenstunden, schließlich jede Nacht komatöse Zustände auf, die von Zittern und Schwitzen begleitet waren. Innerhalb von 4 Wochen nahm Patientin 10kg an Gewicht ab, obwohl sie zur Anfallsprophylaxe regelmäßig Zucker zu sich nahm.

Klinische Untersuchung: Leber ist 3QF unter dem Rippenbogen tastbar.

Laborwerte: Ergebnisse der Routineuntersuchungen im Normbereich. NBZ schwanken zwischen 28-42mg%; Seruminsulinwerte absolut und in Relation zum BZ weit über die Norm erhöht (188uE/ml bei BZ von 54mg%); Hungerversuch führt nach einer Stunde zu hypoglykämischen Schock.

Radiologische Befunde: MDP bringt walnußgroße axiale Gleithernie zur Darstellung und durch vergrößerte Leber bedingte Impression der kleinen Magenkurvatur. Die auffallend inhomogene Aktivitätsverteilung bei der Leberszintigraphie führt zur Diagnose einer Metastasenleber. Selektive Coeliakographie: Darstellung sicher tumoröser Veränderungen im Kopf-Körperbereich des Pankreas sowie Nachweis multipler, großer, stark vaskularisierter Lebermetastasen.

Bei der Laparoskopie werden zwei rundliche, gefäßreiche Tumoren im Bereich des vorderen Leberrandes gefunden.

Verlauf: Angesichts der fortgeschrittenen Metastasierung zunächst Verzicht auf Operation. Nach vergeblichen Behandlungs-

versuch mit Glucagon, Diazoxid und Cortison wurde Streptozototozintherapie begonnen. Nach insgesamt 6g Streptozotozin in 4 Tagen kam es zu einer 5 Monate andauernden Remission mit Normalisierung von BZ- und Insulinspiegeln, radiologischem Rückgang der Metastasen und Anfallsfreiheit. Die nachfolgende Verschlechterung mit erneuten Anfällen und nachgewiesenem Metastasenwachstum konnte durch Gabe von 12 g Streptozotozin in 5 Tagen für 5 Wochen abgefangen werden. In Anbetracht des zunehmenden Wirkungsverlustes des S. entschloß man sich nach einem weiteren Rezidiv zur Operation mit dem Ziel, das insulinproduzierende Gewebe zu reduzieren.

Operation: Nach Entfernung eines birnengroßen Tumors im Leberhilus gemeinsam mit dem Pankreaskopf, Milzentfernung und Resektion des Schwanzes. Anschließend Teilresektion des li. Leberlappens und Entfernung von Metastasen aus dem re. Leberlappen.

Histologie: Inselzellkarzinom, ausgehend vom Pankreaschwanz, mit Metastasierung im Pankreaskopf und Leber. Analyse des Insulingehaltes bewies hormonelle Aktivität des Gewebes.

Postoperativer Verlauf: Die zunächst beobachteten diabetischen BZ-Tagesprofile normalisierten sich nach 2 Wochen. Der postoperative Verlauf war, bis auf eine kurzdauernde Subclaviathrombose, komplikationslos. Beschwerdefreiheit für 1/2 Jahr. Danach kam es wieder zu hypoglykämischen Anfällen. Leberszintigramm und Angiographie sprachen für eine ausgedehnte, knotige Metastasierung. Die Seruminsulinspiegel stiegen auf Werte um 400 uE/ml. Täglich mußten bis zu 20 Flaschen 20% Glucoselösung infundiert werden, um das Auftreten von Hypoglykämien zu verhindern. Angesichts des konservativ nicht mehr beherrschbaren Zustandes Entschluß zur Relaparatomie. Die diffuse Metastasierung in den rechten Leberlappen ließ einen palliativen Eingriff nicht mehr zu.

Die Patientin verstarb 1 Monat nach der Operation bei nahezu wirkungsloser S.-therapie im Zustand fortschreitender Somnolenz.

Bei der Obduktion der immer noch adipösen Patientin fanden sich zahlreiche disseminierte Lebermetastasen und einige erbsgroße Absiedlungen im parapankreatischen Lymphknoten.

Fall 9: M.W., 34 Jahre, männl.

Anamnese:

Mit 2 1/2 Jahren Schädelbasisbruch, mit 18 Jahren Operation an re. Hüfte; im gleichen Jahr wurde Duodenalulcus festgestellt, das in der Folgezeit mehrfach rezidierte; mit 27 Jahren Splenektomie bei M.Werlhof; 3 Monate später: Magenresektion nach Billroth II; mit 29 Jahren Vagotomie bei Hyperazidität und gastrointestinale Blutungen. In den letzten 2 Jahren wiederholte mit Schweißausbrüchen beginnende Anfälle, die in klonische Krämpfe oder Bewußtlosigkeit übergingen. Die Zustände traten regellos auf und waren von mehrstündigem Schlaf gefolgt. Umwandlungsoperation unter Annahme eines Dumping-Syndroms führte zu keiner Besserung.

Laborwerte: Ergebnisse der Routineuntersuchungen im Normbereich. NBZ 37mg%; Werte des BZ-Tagesprofils zwischen 58-65mg%; BZ im Anfall 49mg%. Schnelle Anfallsbeendigung nach Glucagoninjektion. Oft nur langsames Erwachen nach Glucoseinjektion. Insulinnüchternwerte unauffällig. Bei der i.v. Tolbutamidbelastung kam es nach 95 Min. zu Bewußtseinsverlust, der durch Injektion von Glucose durchbrochen wurde.

Radiologische Befunde: MDP ergibt keinen pathologischen Befund; Leberszintigramm unauffällig. Im Pankreasszintigramm findet sich vermindert Aktivitätsspeicherung im Schwanzbereich. Die selektive Angiographie der A.mesent.sup. führt zur Anfärbung eines kugeligen, 2 cm großen Bezirks oberhalb des li Nierenpols. Dieser Befund, der bei der Coeliacographie nicht nachweisbar ist, wird angesichts des klinischen Bildes als Insulinom angesprochen, obgleich drei Nebenmilzen szintigraphisch dargestellt sind.

Operation: Darstellung einer walnußgroßen Nebenmilz; schrittweise Linksresektion des makroskopisch unauffälligen Pankreas ("Salamitechnik").

Histologie: Hyperplasie des Inselzellsystems.

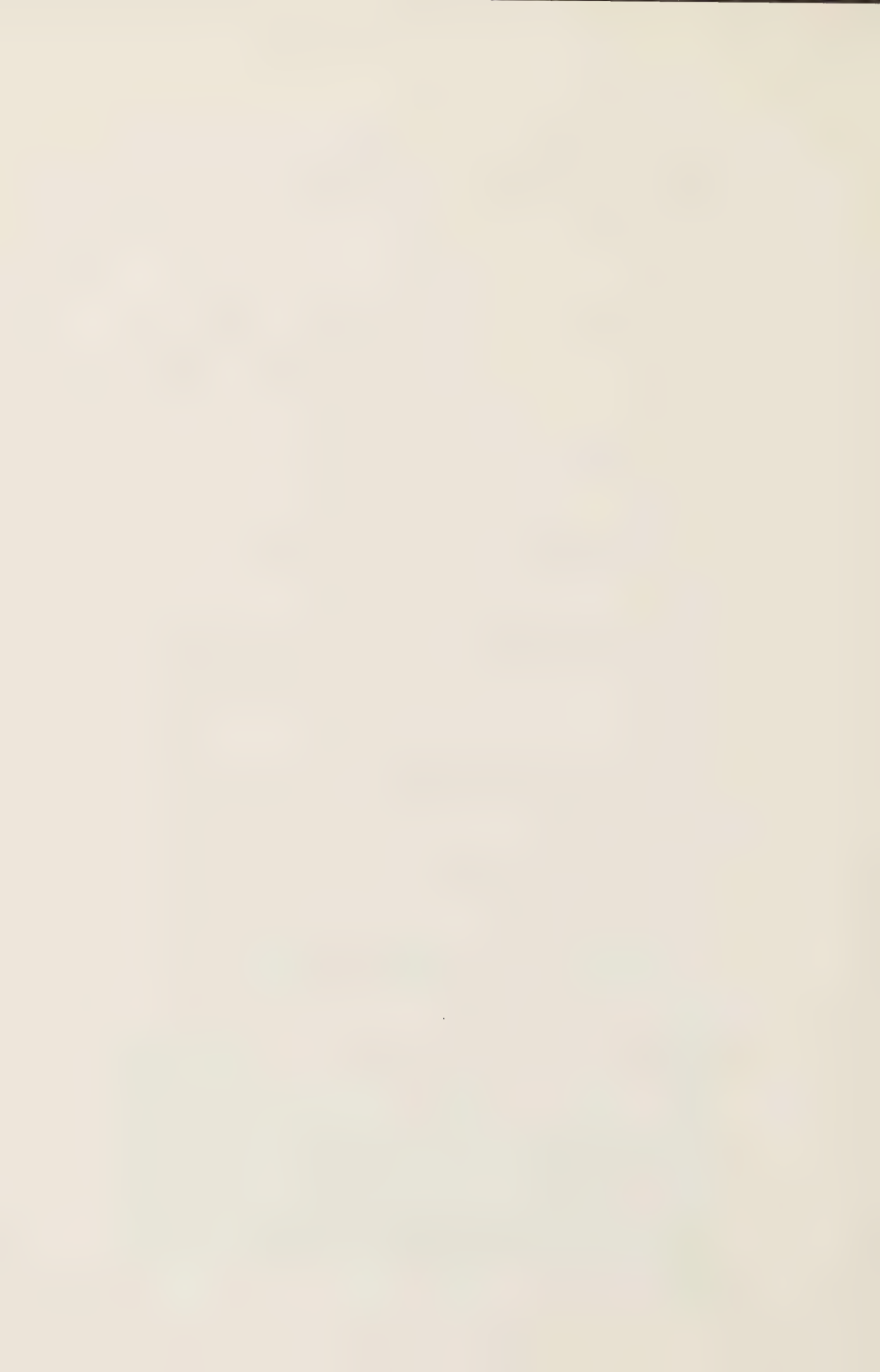
Postoperativer Verlauf: Etwa 5 Monate nach der Operation traten neuerliche Anfälle mit Bewusstseinsverlust auf, wobei die im Anfall bestimmten BZ im Normbereich lagen. Im EEG fanden sich nun Hinweise auf eine Temporallappenepilepsie.

Tabellarische Übersichten

Tabellen:

- 1) Übersicht über biographische Daten und Verlauf der Erkrankung
- 2) Häufigkeitsverteilung der Hauptsymptome des organischen Hyperinsulinismus bei 9 Patienten
- 3) Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse von Laboruntersuchungen bei 9 Patienten mit organischem Hyperinsulinismus
- 4) Übersicht über die Ergebnisse der radiologischen Untersuchungen
- 5) Übersicht über pathologisch-anatomische Befunde, chirurgisches Vorgehen und Operationsergebnisse
- 6) Übersicht über die postoperativen Komplikationen

Die folgenden Tabellen fassen die Hauptegebnisse der Auswertung unserer Fälle übersichtlich zusammen. Sie stellen die Grundlage der nachfolgenden Diskussion dar. Die eigenen Befunde werden unter den Gesichtspunkten der Symptomatologie, Diagnostik, präoperativen Tumorlokalisation und Therapie in den folgenden Kapiteln ausführlich geschildert und in Zusammensicht mit den Ergebnissen der Literatur diskutiert.



1) Übersicht über biographische Daten und Verlauf der Erkrankung

Patient	Geschlecht	Alter bei Aufnahme	Diagnose	Dauer der Beschwerden	Spätschäden	Hauptsymptome
K.L.	♀	47 Jahre	Insulinom	2 1/2 Jahre	psychisch verlangsamt	vegetative, psychische und Bewußtseinsverlust
W.M.	♀	57 Jahre	Insulinom	9 Jahre	affekt]abil läppisch	vegetative, desorientiert, Krämpfe und Bewußtseinsverlust
R.E.	♀	46 Jahre	Insulinom	14 Jahre	unruhig vergeßlich	vegetative, Verwirrtheit, Somnolenz, Krampfanfälle und Bewußtlosigkeit
E.W.	o	34 Jahre	Insulinom	1 1/4 Jahre	deutlich verlangsamt	Bewußtseinstörung Krampfanfälle
G.J.	♀	33 Jahre	Insulinom	2 1/2 Jahre	-	Verwirrheitszustände Bewußtlosigkeit
B.G.	o	35 Jahre	Insulinom	3/4 Jahr	-	vegetative, Benommenheitszustände, Bewußtlosigkeit
W.G.	♀	50 Jahre	insulinproduzierendes Inselzell-Ca	8 Wochen	verlangsamt, Neuropathie ?	Bewußtlosigkeit
M.W.	o	34 Jahre	Hyperplasie	2 Jahre	-	vegetative Krampfanfälle
H.B.	♀	27 Jahre	Insulinom	11 Wochen	-	vegetative Bewußtlosigkeit

2) Häufigkeitsverteilung der Hauptsymptome des organischen Hyperinsulinismus bei 9 Patienten

Pat.	Veget.-Symptomatik Schwitzen, Zittern	Schwäche Müdigkeit	Verwirrtheits- zustände	Bewußtseins- verlust	Krampfanfall
K.L.	+	-	-	+	+
W.M.	+	-	-	+	+
R.E.	+	+	+	-	+
E.W.	+	+	+	-	+
G.J.	+	-	+	+	-
B.G.	+	+	-	+	-
H.B.	+	+	-	+	-
W.G.	+	+	-	+	-
M.W.	+	-	-	+	+

3) Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse von Laboruntersuchungen

bei 9 Patienten mit organischem Hyperinsulinismus

Patient	niedrigst NBZ (mg%)	Insulinbe- stimmung (nüchtern)	Whipples Trias	Hunger- versuch (Std.)	Tolbutamid- Test	Glukagon- Test	Leucin- Test	Glucose- belastung
K.L. ♀ 47 LJ	38mg%	0	(+)	0	+	+	+	-
W.M. ♀ 57 LJ	zwischen 30-40mg%	10-60UE/ml	0	+	-	+	-	i.v., erhöhte Toleranz, Insulin 150UE/ml
R.E. ♀ 46 LJ	30mg%	60-150UE/ml	0	0	+	0	0	i.v., erhöhte Toleranz, Insulin 600UE/ml
E.W. ♀ 34 LJ	19mg%	40-50UE/ml	0	-	+	0	0	oral, diabet. Verlauf
G.J. ♀ 33 LJ	20mg%	0	0	0	+	0	0	oral, Tendenz zur Gegenregulation
B.G. ♀ 35 LJ	20mg%	22UE/ml	0	0	(+)	0	0	0
W.G. ♀ 50 LJ	20mg%	188UE/ml	+	+	0	0	0	0
M.W. ♀ 34 LJ	37mg%	0	(+)	-	(+)	0	0	0
H.B. ♀ 27 LJ	33mg%	0	0	0	0	0	+	i.v., Insulin unverdächtig hohe Insulinwerte

+ = positiv

- = negativ

0 = nicht durchgeführt

4) Übersicht über die Ergebnisse der radiologischen Untersuchungen

Patient	MDP	Pankreasszintigraphie	selekt. Angiographie
K.L.	-	-	+
W.M.	- ^x	f+	f+
R.E.	-	-	+
E.W.	-	0	-
G.J.	-	-	-
B.G.	-	-	f+
H.B.	0	-	f+
W.G.	-	0	+
M.W.	-	f+	f+

0: Untersuchung wurde nicht durchgeführt

-: bei Röntgenuntersuchung wurde kein pathologischer Befund erhoben

+: pathologischer Befund, der durch Operation bestätigt wurde

f+: pathologischer Röntgenbefund, der durch die Operation nicht bestätigt wurde

x: Duodenographie in Hypotonie an Stelle der MDP

5) Übersicht über pathologisch-anatomische Befunde, chirurgisches Vorgehen und Operationsergebnisse

Patient	Tumormorphom	Lokalisation	Sicht - oder fühlbar		Op-Methode	Resultat
			oberfl.	tief		
K.L.	Adenom	Corpus		+	Enukleation	Heilung
R.E.	Adenom	Schwanz	+		Resektion	Heilung
W.M.	Adenom	Corpus	+		Enukleation	Heilung
E.W.	Adenom	Schwanz	+		Enukleation	Heilung
G.J.	Adenom	Kopf		+	Enukleation	Heilung
H.B.	Adenom	Kopf		+	Enukleation	Heilung
B.G.	Adenom	Schwanz	- occult -		part. linksseitige Pankreasresektion	Heilung
W.G.	Carcinom mit Metastasen	Schwanz Kopf	+		Pankreaskopfresektion, li., partielle Pankreatomie, Teilresektion des li. Leberlappens	Anfalls-freiheit f. 1/2 Jahr
M.W.	Hyperplasie	ganzes Organ	-	-	part. links-Pankreasresektion	zerebraler Spätschaden

6) übersicht über die postoperativen Komplikationen

Patient	BZ-Verhalten	Pankreatitis*	Fistel	Andere
K.L.	normal	+		
R.E.	transiente Hyperglykämie			
W.M.	Neigung zur Hypoglykämie			
E.W.	transiente Hyperglykämie			
G.J.	transiente Hyperglykämie	+		
H.B.	transiente Hyperglykämie		+	
B.G.	transiente Hyperglykämie		+	
W.G.	transiente Hyperglykämie			Subclavia- thrombose

V ZUM KRANKHEITSBILD DES ORGANISCHEN HYPERINSULINISMUS

Unter den seltenen Tumoren des Inselzellsystems der Bauchspeicheldrüse stellen die insulinproduzierenden Geschwulste den größten Anteil. Bis 1969 zählten LAURENT u. Mitarbeiter etwa 1.300 Veröffentlichungen über Insulinome (91). Bezieht man diese Angabe auf die geschätzte Gesamtzahl von etwa 2.000 Fallberichten über Inselzelltumoren (35), so deckt sich dieser Anteil von 2/3 Insulinomen am Gesamtkrankengut recht gut mit den von SEIFERT und BERDROW errechneten 64 % für insulinproduzierende Tumoren (139).

Insulinome sind in der Regel gutartige Geschwulste, die ihren Ausgang von den β -Zellen des Inselzellsystems nehmen. Sie produzieren in excessiven Mengen Insulin und geben es -sporadisch oder konstant- an das Blut ab. Ihre klinische Symptomatik wird in erster Linie durch rezidivierende hypoglykämische Anfälle geprägt. Diese hypoglykämischen Attacken werden -allgemein übereinstimmend- als Folge des übermäßig erhöhten zirkulierenden Insulins angesehen. Allerdings wurden nur bei 2/3 der untersuchten Fälle Insulinblutspiegel, deutlich über der Norm liegend, nachgewiesen (gemessen als ILA oder IRI) (149). Für das letzte eine Drittel, bei dem auch wiederholte Bestimmungen keine erhöhten Insulinblutspiegel ergaben, wird eine kontinuierliche und unphysiologische Insulinreaktion angenommen, die autonom und unabhängig vom Stellenwert des Blutzuckerspiegels erfolgt. Die Blutzuckersenkung tritt in beiden Fällen, bei der relativen und der absoluten Insulinüberproduktion durch den Tumor, als Folge identischer Eingriffe des Insulins in den Stoffwechsel auf (49):

- 1) verstärkte Aufnahme von Glucose in Muskel und Fettgewebe
- 2) Überführung von Glucose in die Speicherform durch Aktivierung der Glykogensynthese (Glucokinase und Glykogensynthetase)
- 3) verstärkte Speicherung von Stoffen, die der Leber als Substrate zur Gluconeogenese dienen (Glycerin, glucoplastische Aminosäuren).

Zur Definition der Hypoglykämie

Der Nüchternblutzucker stoffwechselgesunder Normalpersonen schwankt -enzymatisch unter Ruhebedingungen bestimmt- zwischen 80-100mg% (108). Größere Abweichungen von diesem Normwert werden sowohl interindividuell wie auch individuell -z.B. in Abhängigkeit von der Ernährungslage- beobachtet.

Von Hypoglykämien kann im Allgemeinen erst gesprochen werden, wenn eine Blutzuckersenkung zu klinischen Symptomen führt. Beweisend in solchen Situationen neben der Blutzuckerbestimmung die sofortige Besserung der Symptomatik auf orale oder parenterale Glucosezufuhr (162).

Hypoglykämien werden von der Mehrzahl der Autoren entsprechend dem klinischen Bild in drei Stadien eingeteilt (108, 167,60):

- I.Stadium: Kleine glykopenische Zustände mit BZ-Werten unter 70 mg% zeigen eine fast ausschließlich vegetative Symptomatik
- II.Stadium: Schwere Hypoglykämien, die durch das Auftreten zentralnervöser Symptome gekennzeichnet sind. Die BZ-Werte liegen normalerweise unter 50 mg%.
- III.Stadium: Hypoglykämisches Koma. Bei BZ-Werten unter 40 mg% besteht immer die Gefahr eines hypoglykämischen Schocks, der oft ohne weitere Anzeichen in das Koma hypoglycæmicum übergehen kann (167).

Wenn auch oft recht gute Relationen zwischen der Höhe des BZ und dem klinischen Bild gefunden werden, so besitzen die vorstehend angeführten BZ-Werte doch keine absolute Gültigkeit (Vgl. dazu 112a). Weitgehende Übereinstimmung besteht in der Anschauung, daß BZ-Spiegel unter 30-50 mg% eindeutig als hypoglykämisch zu werten sind (12, 99, 136). Dabei sollte man aber nicht vergessen, daß glykopenische Erscheinungen schon bei einem BZ von über 100mg% auftreten (schneller BZ-Abfall des insulinspritzenden Diabetikers), wiesie auch bei BZ-Werten von 20-60mg% vollständig fehlen können(s.Pat.H.B. und B.G.).

Das klinische Bild der Hypoglykämie wird im wesentlichen durch zwei Faktoren bestimmt (112 b):

- 1) die Geschwindigkeit des BZ-Abfalls
- 2) das Ausmaß und die Dauer der BZ-Senkung

Trotz der Modifikation, die diese beiden Faktoren durch die neurovegetative Reaktionslage des einzelnen Kranken erfahren, lassen sich folgende Gesetzmäßigkeiten verfolgen:

Ein rascher Abfall des BZ führt in erster Linie zu einer Aktivierung des vegetativen Nervensystems mit kompensatorischer Adrenalinausschüttung und Erregung des Vagus. Tachykardien, Herzklopfen, Blutdruckschwankungen, Schweißausbrüche, Tremor, Ohrensausen und Heißhunger erklären sich aus der adrenergen Reaktion. Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Krämpfe und z.T. auch Kopfschmerzen sind auf die gleichzeitig bestehende Vagotonie zurückzuführen.

Andersartig manifestieren sich die Folgen von langsamen BZ-Abfall und länger bestehender BZ-Senkung.

Hier bestimmen Symptome von Seiten des ZNS das klinische Bild. Es kommt zu Anfällen von Kopfschmerzen, Doppelsehen, Denk- und Sprachstörungen, Somnolenz, Agitations- und Verwirrheitszuständen. Bisweilen werden beobachtet:

Hyperkinesien, Zuckungen, die einen tonisch-klinischen oder athetotischen und choreiformen Charakter haben können, Jackson-Anfälle und generalisierte Krampfanfälle. Auch Augenmuskelparesen, Hemiparesen und passagere Erblindungen wurden beschrieben.

Die starke Akzentuation dieses zentralnervösen Geschehens erklärt sich aus der weitgehenden Abhängigkeit des Hirnstoffwechsels von einer adäquaten Glucosezufuhr. Die Glucosevorräte des Hirns reichen nur für einen beschränkten Zeitraum von etwa 15 Min. (72). Daher führen prolongierte Zustände niedrigen BZ's immer zu Alterationen des Energiestoffwechsels des Gehirns. Bei entsprechend langer Dauer (BZ 25 - 30 mg% über eine Stunde) kann es zu Metabolisierung von Lipid- und Proteinsubstanzen der Nervenzelle kommen, mit der Folge der irreversiblen Schädigung des Zentralorgans (81).

Die Schwere der klinischen Symptomatik wird im Großen und Ganzen durch die Funktionseinschränkung des Hirnstoffwechsels bedingt (59). Die große Variationsbreite im Erscheinungsbild wird aber erst unter Berücksichtigung zusätzlicher Faktoren verständlich.

Als erstes ist die unterschiedliche Sensibilität verschiedener Hirnareale gegenüber Schwankungen des BZ-Spiegels zu erwähnen. Dabei reagieren phylognetisch jüngere Gebiete wie Cortex und Diencephalon viel schneller und empfindlicher auf Störungen der Glucoseversorgung als die älteren Gebiete des Metencephalon und Myelencephalon (70). Als weiterer Faktor wurde -im Hinblick auf die häufig beobachteten neurologischen Herderscheinungen-der Einfluß funktioneller vasomotorischer Vorgänge diskutiert (115). Das Hauptargument dieser Theorie liegt in dem transienten Charakter der fokalen Störungen (59).

Auf die Bedeutung vorbestehender cerebraler Schädigungen jeder Genese für die Ausprägung der klinischen Symptomatologie des glykopenischen Zustandes sei hier nur hingewiesen (59).

Symptomatologie des organischen Hyperinsulinismus

Die Symptomatologie des organischen Hyperinsulinismus weist Zeichen zentraler und vegetativer Reaktionsweisen auf. Verschiedene Äußerungen der zentralen Beteiligung bestimmen in der Regel das klinische Bild (98).

Im allgemeinen treten die hypoglykämischen Zustände anfallsartig auf. Meist werden sie zu Zeiten physiologisch niedriger BZ-Spiegel beobachtet; morgens vor dem Frühstück oder nach schwerer Muskelarbeit. Bei 64% der 132 Patienten der Mayo-Klinik, deren Krankengeschichten LAROCHE durchsah, traten die hypoglykämischen Episoden vor dem Frühstück auf (90). Auch 6 von unseren 9 Patienten zeigten vorwiegend oder ausschließlich Anfälle vom Typ der Nüchternhypoglykämie. Allerdings kommen auch Attacken in der Nacht und kurz vor den Mahlzeiten vor (103, eig.Pat.). Bei 10% etwa wurden die Anfälle durch körperliche Arbeit ausgelöst.

Die Anfälle nehmen im Verlauf der Krankheit oft an Häufigkeit

und Schwere zu (23). LAROCHE registriert bei 78% seiner Patienten täglich oder wöchentlich hypoglykämische Zustände, während nur 20% weniger als zwei Anfälle im Monat hatten(90). Von einigen Autoren wird auch darauf hingewiesen, daß die Anfälle bei einem Patienten zumeist einem bestimmten Muster folgen, wobei sie in der Schwere stark variieren können (90, 81). Andererseits werden aber auch Fälle geschildert, die einen ganz ausgesprochenen Wechsel der Symptomatik unter verschiedenen glykopenischen Zuständen zeigen (59).

Eine Häufigkeitsverteilung der hypoglykämischen Beschwerden bei Insulinomen ergibt eine an 193 Patienten durchgeführte Symptomanalyse von CRAIN und THORN (24) :

- Bewußtseinsverlust	58 %
- Verwirrungszustände	54 %
- Müdigkeit und Schwächegefühl	41 %
- tiefes Koma	40 %
- Schwitzen	36 %
- Schläfrigkeit und stuporöse Zustände	35 %
- Geistesabwesenheit	30 %
- Sehstörungen	30 %
- Amnesie	28 %
- klonische Krämpfe	24 %
- lärmendes Benehmen	20 %
- Tremor	18 %
- Heißhunger	14 %
- positiver Babinski	13 %
- Parästhesien	13 %
- erhöhte Reizbarkeit	11 %
- passagere Hemiplegie	10 %
- Leibschmerzen	8 %
- Herzklopfen	3 %

Diese Analyse ist weitgehend deckungsgleich mit den -allerdings an einem kleineren Krankengut gewonnenen- Befunden anderer Autoren (164, 75). Im Unterschied zu CRAIN und THORN'S Studie weisen diese Zusammenstellungen oft einen größeren Anteil

von Krampfanfällen verschiedener Ausprägung aus (bei KAVLIE 10 von 21 Patienten, bei BOTTERMANN 5 von 14 Patienten) (75, 12). Auch unsere Befunde weisen gewisse Abweichungen von dem oben zitierten auf. So fanden wir in unserem Krankengut bei allen Patienten eine vegetative Symptomatik in Form von Zittern oder Schwitzen. Bei 7 von 9 unserer Patienten war es zu Bewußtseinsverlusten gekommen, 5 boten Krampfanfälle.

Die typische Symptomenkonstellation besteht nach unseren Erfahrungen aus vegetativen Beschwerden, Bewußtseinsverlust und/oder Krampfanfällen. Diese Beschwerden treten gewöhnlich im Nüchternzustand auf (vgl. Tab. 2).

Es kommt somit -jedenfalls nach den Erfahrungen in unserem Krankengut -regelmäßig sowohl zu vegetativen Beschwerden wie auch zu schweren neurologischen Erscheinungen in Form von Bewußtseinsverlust und Krampfanfällen. Bei einem Teil der Patienten können die beiden letztgenannten Ergebnisse auch nebeneinander (beim selben Patienten) vorkommen (s. Pat.: K.L., M.W., W.M.).

Die Buntheit des Beschwerdebildes, das die obenstehende Aufstellung wiedergibt, macht verständlich, daß viele Patienten mit organischem Hyperinsulinismus über Jahre unter dem Verdacht auf organische Anfallsleiden oder psychische Erkrankungen behandelt werden. Sieben der neun hier beschriebenen Patienten wurden -z.T. mehrfach- in neurologischen oder psychiatrischen Kliniken durchuntersucht, bis manchmal erst nach Jahren die richtige Diagnose gestellt wurde. In einem Fall wurde die Diagnose erst 14 Jahre nach Einsetzen der Symptomatik gestellt (Pat. R.E.). Ein häufig beobachtetes Symptom bei Patienten mit organischem Hyperinsulinismus ist die z.T. außergewöhnliche Adipositas (23, 164, 140, 129). Zu ihrer pathogenetischen Deutung wird das Zusammenwirken mehrerer Faktoren angeführt:

Das die Anfälle oft begleitende Heißhungergefühl und die Erfahrung des Patienten, daß frühzeitiges Essen in diesen Situationen den Anfall zu coupieren vermag, führen oft zu einer verstärkten

Nahrungsaufnahme. Das im Übermaß produzierte Insulin bewirkt über eine Aktivierung der Enzyme der Fettspeicherung und gleichzeitige Hemmung der Mobilisierung gespeicherter Substrate eine vermehrte Speicherung der zugeführten Energie in den Fettdepots des Körpers (49). Als Beispiel mag die Krankengeschichte einer Patientin dienen, die in einem Zeitraum von drei Jahren 15 Kg an Gewicht zugenommen hat. Über 1 Jahr lang nahm sie täglich bis zu 250g Traubenzucker zusätzlich zu ihrer gewohnten Nahrung zu sich, um das Auftreten von hypoglykämischen Zuständen zu vermeiden(R.E.). In Abhängigkeit von der Dauer der Erkrankung ist bei einer Reihe von Patienten -besonders wenn ihre Symptome schon länger als 3 Jahre bestanden(40)- mit bleibenden cerebralen Schäden zu rechnen. Immerhin zeigten 5 unserer Patienten psychische Veränderungen. Es handelte sich i.A. um eine Verlangsamung und allgemeine psychische Verflachung. Aber auch läppisches, affektlabiles Verhalten, Zerstreutheit und Vergesslichkeit wurden beobachtet.

LAROCHE gibt die Häufigkeit von Spätschäden mit 11 aus 132 (= 8,5%) bei seinem Krankengut an (90). Nach NAUDIN handelt es sich dabei vorwiegend um globale Intelligenzverluste und Hemiplegien(115). Als pathologisch-anatomisches Substrat wurden dabei Veränderungen der Cortex gefunden mit überwiegender Schädigung des Okzipitalbereichs. Bei diesen Fällen scheint praktisch immer der Nachweis pathologischer Veränderungen der Ammonshörner zu gelingen (115).

Zu den Spätfolgen wird ebenfalls die sogenannte hypoglykämische periphere Neuropathie (Danta) gerechnet. Sie ist charakterisiert durch symmetrische motorische, gemischte oder sensible Neuropathien mit vorwiegend distaler Lokalisation (26). Ein Hinweis auf diese Erkrankung fand sich in unserem Krankengut nur bei einer Patientin (W.G.), die über Parästhesien in Händen und Füßen klagte. Als typisch werden alle vier Extremitäten betreffende Amytrophien mit nur geringen sensiblen Ausfällen angesehen (6, 113). Durch die Entfernung des Insulinoms wird eine weitere Progredienz des

Leidens verhindert (6, 26, 112b). Bei der Mehrzahl der Patienten kommt es zu einer Besserung der sensiblen Symptome (26), die muskulären Atrophien zeigen allerdings keine Rückbildungstendenz (6,26). Eine bei Autopsien wiederholt nachgewiesene Degeneration der Vorderhornzellen bei der peripheren hypoglykämischen Neuropathie macht diesen Befund verständlich (115, 112).

Geschlechts- und Altersverteilung

Betrachtet man Übersichtsarbeiten über ein kleineres Krankengut, scheinen sie oft eine wechselnde Häufung der Tumoren bei Männern und Frauen zu dokumentieren. WILLIAMS fand bei 9 Männern und 2 Frauen Insulinome (164). STEINKE zählte unter seinen Patienten 18 Männer und 29 Frauen (149). Auch in unserem Krankengut überwogen mit 6 zu 3 die Frauen.

Bei Analysen, denen größere Fallzahlen von z.T. mehreren hundert Patienten zu Grunde liegen, wie sie von CRAIN (24), LAROCHE (90), HOWARD und MOSS (71) und MOSS und RHODES (112) durchgeführt wurden, lassen sich allerdings keine Unterschiede in der Geschlechtsverteilung der Insulinome nachweisen.

Das Vorkommen von Insulinomen ist an keine bestimmte Altersgruppe gebunden.

BUIST et al. berichten über den Fall eines angeborenen Inselzelltumors, der zu hypoglykämischen Anfällen bei einem Neugeborenen führte. Der Tumor wurde im Alter von 4 Monaten entfernt (17).

Ebenso wurden aber auch Fälle von siebzugjährigen, ja sogar achtzigjährigen Patienten (71) beobachtet.

Ogbleich in der Weltliteratur immerhin fast 50 Fälle von Insulinomen bei Kindern unter 15 Jahren beschrieben sind (124, 94), ist die Mehrzahl der Fälle doch jenseits der dritten Lebensdekade anzutreffen. Dabei findet sich eine deutliche Häufung der Morbidität zwischen dem dreißigsten und dem sechzigsten Lebensjahr (90, 24, 112).

Differentialdiagnose hypoglykämischer Zustände

Hypoglykämische Zustände kommen außergewöhnlich häufig vor. MEYTHALER schätzt, daß glykopenische Zustände bei etwa 15% der Gesamtbevölkerung für die verschiedensten Beschwerden verantwortlich zu machen sind (108). CONN und HASTINGS geben den unter glykopenischen Zuständen leidenden Anteil der angloamerikanischen Bevölkerung mit 10% an (108). Auch wenn es sich hier vorwiegend um transiente Störungen des Allgemeinbefindens handelt, kann es doch bei dieser neuro-vegetativen Reaktionslage durch das Hinzutreten weiterer schädigender Faktoren zu ernststen Hypoglykämien kommen. Darüber hinaus können Hypoglykämien Ausdruck der verschiedensten Erkrankungen und Störungen sein.

Das Ursachengefüge umfaßt von den funktionellen und symptomatischen Glykopenien über die BZ-Senkung als Folge von Erkrankungen der Regulationsorgane des Kohlenhydratstoffwechsels bis zu den artefiziellen Hypoglykämien ein weites Spektrum.

Die folgende Zusammenstellung gibt einen Überblick über die Vielzahl ätiologischer Möglichkeiten (108, 81, 160, 164, 49, 23).

Endogene Hypoglykämie

- physiologisch: starke Muskelarbeit, Schwangerschaft und Laktation, Hunger, Kohlenhydratüberernährung bei Neugeborenen
- funktionell: auf vegetativ-nervöser Basis, Dumping Syndrom, alkoholische Hypoglykämie
- symptomatisch: Erkrankungen von Leber- und Gallenwegen, Pankreaserkrankungen, Magen- und Darmerkrankungen, schwere renale Glykosurie, angeborene Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels:
 - 1) Leucin induzierte Hypoglykämie
 - 2) hereditäre Fructoseintoleranz
 - 3) Galaktosämie

- 4) Enzymdefekte der Glykogenolyse:
 - a) Glykogenese Typ I (Glucose-6-Phosphatase Mangel)
 - b) Glykogenese Typ III (Debranchin-Enzym Mangel)
 - c) Glykogenese Typ VI (Leber-Phosphorylase Mangel)
- 5) Enzymdefekte gluconeogenetischer Enzyme:
 - a) Fructose-1, 6-Diphosphatase Mangel
acetonämisches Erbrechen, Intoxikationen,
mesenchymale Tumoren (Fibrome, Fibrosarkome),
epitheliale Tumoren (Leberzellkarzinome)

Bei Erkrankung der Regulationsorgane des Kohlenhydratstoffwechsels:

- 1) pankreatogener Hyperinsulinismus durch
 - a) Inselzellhyperplasie, Adenom, Karzinom
 - b) bei Prädiabetes
 - c) bei -Zell Mangel (McQUARRIE)
- 2) Läsionen des ZNS (Hypothalamus und Hirnstamm)
- 3) endokrine Unterfunktionen:
 - a) hypophysäre Unterfunktion: hypophysäre Zwerge, Panhypopituitarismus, destruierende Hypophysentumoren, Hypophysektomie
 - b) Schilddrüsenunterfunktion: Myxödem
 - c) Nebennierenrindenunterfunktion: M. Addison
 - d) Katecholaminmangel: angeboren, Sympathektomie, Zetterström.

Exogene (artefizielle) Hypoglykämien

- 1) nach Insulinapplikation: Überdosierung bei Diabetes, Insulinschocktherapie, in suizidaler oder krimineller Absicht
- 2) nach Applikation von Sulfonylharnstoffen (unter den gleichen Gesichtspunkten wie Insulin)
- 3) andere BZ senkende Substanzen

Die ätiologische Differenzierung hypoglykämischer Anfälle ist -mit Ausnahme der Fälle, bei denen die Grundkrankheit das klinische Bild bestimmt- nicht immer leicht. Große Bedeutung kommt hier dem ersten Schritt der anamnestischen Unterscheidung in Nüchternhypoglykämien und postprandiale Formen zu (12, 149).

Die erste Form ist durch glykopenische Zustände nach einer längeren -gewöhnlich nächtlichen- Fastenperiode, gelegentlich aber auch nach den Mahlzeiten charakterisiert.

Hypoglykämien treten bei diesem Typ nie ausschließlich nach dem Essen auf. Dagegen werden bei der postprandialen oder reaktiven Form Hypoglykämien so gut wie nie während der Fastenperiode, sondern nur nach den Mahlzeiten beobachtet. Mehr den Nüchternhypoglykämien entsprechen die Anfälle, die durch Zufuhr BZ-senkender Substanzen bedingt sind. Sie sind normalerweise anamnestisch abzugrenzen.

Das folgende Schema gibt eine Differenzierung der häufigsten Hypoglykämieformen des Erwachsenen unter den vorstehend genannten Gesichtspunkten (12, 149).

Hypoglykämie

postprandial (etwa 80% der Fälle)	nüchtern
1) funktionell (neuro-vegetativ)	1) Insulinom
2) bei Frühdiabetes	2) bei extrapankreatischen Tumoren
3) Dumping Syndrom	3) Lebererkrankungen
	a) erworbene diffuse Leberschäden
	b) angeborene: enzymdefekte der Leberzelle Glykogenspeicherkrankheiten Galaktosämie
4) Leucin-induzierte	4) Alkoholabusus und Unterernährung
5) Hereditäre Fructoseintoleranz	5) Endokrine Unterfunktion von
	a) Hypophyse
	b) NNR
	c) Myxödem (Schilddrüse)

Am häufigsten werden zweifellos die postprandialen Hypoglykämien beobachtet. Sie machen etwa 80% der Fälle aus (78) und zeigen eine vorwiegend vegetative Symptomatik (108).

Nüchternhypoglykämien zeigen demgegenüber häufiger ernste und besorgniserregende Zustandsbilder.

Eine quantifizierende Einteilung dieser Gruppe, die für die differentialdiagnostischen Überlegungen hier von Interesse ist, wird durch ihre starke Heterogenität und die relativ geringen Fallzahlen erschwert. Dennoch besteht weitgehende Übereinstimmung in der Auffassung, daß die Insulinome das größte Fallkontingent dieser Gruppe stellen (73). Ihr Anteil an der Gesamtzahl klinisch apparenter Hypoglykämien ist allerdings -im Gegensatz zur Auffassung PEIPERS (124)- gering.

KAVLIE und WHITE zählten unter 700 Patienten, die wegen glykopenischer Zustände untersucht wurden, nur 7 Insulinomträger (75) (vgl. dazu 149). Trotz der relativen Seltenheit dieses Krankheitsbildes stellt es doch die häufigste Form dar, die einer ursächlich chirurgischen Behandlung zugänglich ist.

VI DIAGNOSTIK DES ORGANISCHEN HYPERINSULINISMUS

Testverfahren

Mit dem Verdacht auf organischen Hyperinsulinismus stellt sich für den Arzt die Aufgabe, seine Diagnose zu sichern. Die Befunde der physikalischen Untersuchung verlassen ihn dabei -mit Ausnahme der extrem seltenen Fälle, bei denen ein Tumor im Oberbauch zu tasten ist- fast vollkommen. Die endgültige Diagnose stützt sich mit großer Ausschließlichkeit auf die Befunde bestimmter Laboruntersuchungen. Diese Laboruntersuchungen, grob in drei Gruppen eingeteilt, besitzen eine sehr unterschiedliche diagnostische Wertigkeit. In ihrer Durchführung sind sie oft an Speziallaboratorien gebunden und in der Regel nur in größeren Kliniken durchführbar. Es handelt sich dabei um:

- 1) routinemäßige BZ-Bestimmungen
- 2) Provokationstests
- 3) Plasmainsulinbestimmungen, oft gemeinsam mit 1) und 2)

Unter den routinemäßigen BZ-Bestimmungen stehen, in der Anfertigung eines BZ-Tagesprofils, wiederholten Messungen der NBZ und -wenn möglich- der BZ-Werte im Anfall, diagnostisch relevante Methoden zur Verfügung. Die geringste Bedeutung zur Sicherung der Diagnose kommt unter den drei genannten Verfahren dem BZ-Tagesprofil zu. Immerhin kann es, je nachdem ob niedrige BZ postprandial oder im Nüchternzustand festgestellt werden, im Kontext mit den anamnestischen Angaben den Charakter der Hypoglykämie sichern helfen (167, 81).

Bei den meisten unserer Patienten lagen bei niedrigen NBZ-Werten die übrigen Werte des Tagesprofils im Normbereich. Bei drei Patienten wurden allerdings auch einige der übrigen Werte des Tagesprofils erniedrigt gefunden. Diese Befunde sprechen wohl weniger für eine reaktive Komponente des Krankheitsbildes als für die hormonelle Aktivität des zugrunde liegenden Insulinoms.

Eine größere Aussagekraft als das vorgenannte Verfahren besitzen wiederholte Bestimmungen des NBZ. Ihre Notwendigkeit

und Nützlichkeit wird von der Mehrzahl der Autoren unterstrichen (149, 81, 164, 78, 73, 110).

Bestimmungen des NBZ sollten -differierend je nach Autor- an 3 bis 10 aufeinanderfolgenden Tagen angefertigt werden (149, 110). Die BZ-Werte werden dabei meist unter 50-60mg% gemessen (164,110), können aber auch im Normenbereich liegen.

MARKS und SAMOLS, die den NBZ nach einem definierten "overnight fast" von 15 Stunden bestimmen, gaben an, daß bei 80% der Insulinomträger nach einmaliger Messung -und bei annähernd 100% nach wiederholten Bestimmungen- hypoglykämische BZ-Werte nachgewiesen werden konnten. Diese Hypoglykämien verliefen zu etwa gleichen Teilen symptomatisch und erscheinungsfrei (99). Diese Angaben deckensich gut mit den eigenen Erfahrungen. Bei unseren 9 Patienten konnten, z.T, nach wiederholten Messungen, durchgehend NBZ-Werte unter 40mg% nachgewiesen werden. Nur ein kleiner Teil der Patienten zeigte bei diesen niedrigen BZ-Spiegeln auffällige Symptome.

Außer beim organischen Hyperinsulinismus werden hypoglykämische NBZ gefunden bei:

- Kindern mit idiopathischer infantiler Hypoglykämie,
mit Glykonspeicherkrankheiten
- Erwachsene mit endokriner Unterfunktion der NNR oder der Hypophyse
selten bei Lebererkrankungen,
fast regelmäßig aber bei hypoglykämisierenden Tumoren(99).

Obgleich angesichts dieser Befunde der niedrige NBZ nur eine geringe Spezifität besitzt, läßt ihr Fehlen die Diagnose Insulinom sehr unwahrscheinlich werden.

Eine große diagnostische Bedeutung wird auch der BZ-Bestimmung im Anfall zugemessen. Als pathognomonisch gelten Werte unter 50mg%; Voraussetzung ist allerdings eine frühzeitige Bestimmung während des Anfalls, damit die Werte nicht durch den gegenregulatorischen BZ-Anstieg verfälscht werden (81, 126).

Die Beobachtung eines Anfalls kann darüberhinaus zum Anlaß genommen werden, zu überprüfen, ob er die Forderungen der Whippleschen Trias erfüllt:

- Auslösung des Anfalls durch Fasten oder körperliche Belastung
- BZ-Werte unter 50 mg%
- sofortige Besserung auf intravenöse oder orale Glucosegabe.

Die Erfüllung dieser Forderungen wird heute noch von vielen Autoren als eine wesentliche Voraussetzung zur Diagnose des organischen Hyperinsulinismus gewertet (12, 103, 149, 129, 78, 126), obgleich eine positive Whipplesche Trias auch bei anderen Formen der Nüchternhypoglykämie denkbar ist (63).

Ihr einst obligater Nachweis -bis vor eineinhalb Jahrzehnten war die Trias die einzige Möglichkeit die Diagnose Insulinom zu substantiieren- ist heute durch modernere Untersuchungsverfahren abgelöst worden.

Dazu zählt vor allem ein positiver Tolbutamidtest, der -wenn die gleichzeitige Seruminsulinbestimmung signifikant erhöhte Werte ergibt- pathognomonisch ist (75).

In unserem Krankengut konnte bei drei Patienten der BZ im Anfall bestimmt werden. In allen drei Fällen lag er unter 40 mg%. Die Whipplesche Trias, die nach dem Vorgesagten durchaus entbehrlich ist und auf deren konstanten Nachweis kein Wert gelegt wurde, ist nur bei einer Patientin in allen Parametern erfüllt.

Eine Zwischenstellung zwischen den beschriebenen BZ-Bestimmungen und den Provokationstests, die an die Verwendung bestimmter Agentien gebunden sind, nimmt der Hungerversuch ein. Schon 1933 von WILDER und ROUSSEL in die Diagnostik eingeführt, unterscheidet er sich von den Provokationstests, die auf einer induzierten Freisetzung des Tumorinsulins basieren, durch spontane Insulinsekretion des Tumors, die unter Hungerbedingungen zur Hypoglykämie führen kann. Die Durchführung dieses Versuchs ist technisch einfach, aber zeit- und personalaufwendig:

Nach dem Abendessen beginnt die Nahrungskarenz, die Zufuhr ungesüßter Flüssigkeit ist erlaubt. Im allgemeinen genügt es, die

ersten BZ-Bestimmungen am nächsten Morgen vorzunehmen, weitere BZ-Kontrollen folgen im Abstand von 1 - 6 Stunden (81, 110). Als zusätzliche Provokation wird von einigen Autoren körperliche Belastung empfohlen (164, 78, 99).

Bei 75% der Insulinomträger kommt es innerhalb der ersten 24 Stunden zur Hypoglykämie, nach weiteren 24 Stunden bei insgesamt 94% der Fälle (129, 110).

Sind die Patienten dann noch symptomfrei, sollte nach Meinung einiger Autoren (164, 124, 75, 129, 110) der Test auf 72 Stunden ausgedehnt werden, obgleich selbst dann noch keine Symptome auftreten müssen (99). Da aber auch nicht organische Erkrankungen wie Fettsucht, alkoholinduzierte Hypoglykämie und idiopathische infantile Hypoglykämie positive Ergebnisse liefern können und der Test eine nicht unbeträchtliche Belastung des Patienten darstellt, wird er von einigen Autoren abgelehnt (99, 126).

In unserem Krankengut wurde der Test nur unregelmäßig durchgeführt und nicht über 24 Stunden ausgedehnt. Von den 4 untersuchten Patienten zeigten 3 innerhalb dieses Zeitraums hypoglykämische BZ-Werte oder die Symptomatik eines hypoglykämischen Anfalls. Bei einer Patientin mit hormonaktivem Inselzellcarcinom trat der Anfall sogar schon nach einer Stunde Fasten auf.

Größere Aussagekraft und höhere Spezifität als die bisher besprochenen Verfahren besitzen die Provokationstests der Insulinomdiagnostik. Bei diesen Tests werden Substanzen angewandt, die in der Lage sind, Insulin aus den β -Zellen des Inselzellsystems und stärker noch aus den Tumorzellen freizusetzen. Die insulinom-typische Reaktion besteht in einem ausgeprägten Anstieg des Seruminsulins, dem ein Abfall des BZ auf hypoglykämische Werte folgt. Agentien, die diese Eigenschaften besitzen, können ganz verschiedenen Substanzklassen angehören.

Eingang in die Diagnostik haben vor allem das Tolbutamid, ein Sulfonylharnstoff, 1-Leucin, eine Aminosäure und Glukagon als Enterohormon gefunden. Auch die Glucose zählt -mit bestimmten Abstrichen- zu dieser Gruppe.

Der Tolbutamidtest, 1959 von FAJANS und Mitarbeitern in die Diagnostik eingeführt (37), wird heute zu den leistungsfähigsten Methoden zum Nachweis eines Insulinoms gerechnet.

Nach Abnahme der Seruminsulinprobe und Bestimmung des NBZ -dieser Wert sollte vor Testbeginn bekannt sein- wird 1 gr. Tolbutamid(oder 25mg/Kg Körpergewicht (81)) innerhalb von 2 Minuten intravenös injiziert. BZ und Seruminsulin werden in 10 Minuten Abstand bis zum Auftreten glykopenischer Symptome oder aber 3 Stunden lang gemessen, danach erhält der Patient leicht resorbierbare Kohlenhydrate. Bei sehr niedrigen BZ-Werten verliert der Test stark an Aussagekraft (38). Darüberhinaus erhöht sich das Risiko schwerer, langdauernder Hypoglykämie die einen deletären Ausgang nehmen können (99). Während des Versuchs sollte daher immer eine Vene offengehalten werden, um Hypoglykämien bei beginnender Symptomatik durch Glucoseinjektion abfangen zu können. BOTTERMANN empfiehlt, zur Vermeidung gefährlicher hypoglykämischer Anfälle eine gleichzeitige EEG-Registrierung (12).

Drohende Hypoglykämien manifestieren sich schon frühzeitig in Form ausgeprägter Frequenzverlangsamung und zeigen -ein Charakteristikum das BOUDIN schon besonders betonte- eine extrem empfindliche Reaktion auf Hyperventilation (13).

Andere Autoren wollen aufgrund dieses Risikos den Tolbutamidtest nur als letzte diagnostische Möglichkeit genutzt wissen (81) oder lehnen ihn ganz ab (78).

Trotz dieser Vorbehalte wird er von der Mehrzahl der Untersucher als die diagnostisch wertvollste Untersuchung angesehen (12, 75, 124, 126, 7). Bei mehr als 90% der Insulinomträger soll er positive Ergebnisse erbringen (7, 140, 124, 38).

Neuere Untersuchungen von KHURANA, der mit einem recht hohen Anteil falsch negativer Ergebnisse selbst bei gleichzeitiger Insulinbestimmung rechnet, lassen allerdings gewisse Zweifel an diesen Angaben zu (77).

Nach Tolbutamidbelastung sinkt der BZ typischerweise innerhalb von 20 - 40 Minuten um mehr als 50% des Ausgangswertes ab (126). Bei 70% der Fälle wird er während dieses Zeitraumes unter 30 mg%

gemessen und bleibt für 2 Stunden im hypoglykämischen Bereich (110). Aber auch schon BZ-Senkungen um mehr als 30% des NBZ sind im Sinne des organischen Hyperinsulinismus verwertbar (81, 164). Aussagekräftiger als der initiale BZ-Abfall ist die Dauer der BZ-Senkung, die in der Regel 120-180 Minuten beträgt. Die BZ-Werte sollten nach dieser Zeit noch 40% unter dem Ausgangswert oder unter 40mg% liegen (124, 7).

Mit einem positiven Ausfall des Tolbutamidtestes, gemessen am BZ-Verhalten, ist bei allen Formen der Nüchternhypoglykämie, nicht aber bei postprandialen Hypoglykämien zu rechnen. Gleichzeitige Seruminsulinbestimmungen erhöhen die Spezifität des Verfahrens beträchtlich (99, 38).

Charakteristisch für den organischen Hyperinsulinismus ist der starke Anstieg des Seruminsulins, der etwa 10 Minuten nach der Injektion Werte von 1020 uE/ml erreichen kann(126). Bei 80 % der Patienten erfolgt ein Anstieg des Seruminsulins um 1000 uE/ml über dem Nüchternspiegel (99). Als signifikant gelten Insulinwerte über 150 - 160 uE/ml(124, 126). Ein Insulinanstieg in dieser Größenordnung ist aber auch beim Gesunden möglich und für Insulinompatienten keineswegs obligat (149, 105). Die Kombination von niedrigen BZ-Werten und hohen Insulinspiegeln, die typisch für den organischen Hyperinsulinismus ist, findet sich auch bei 13% der Kinder mit idiopathischer infantiler Hypoglykämie und in seltenen Fällen von Leberzirrhose (99). Ein excessiver Insulinanstieg in dieser Konstellation ist dennoch pathognomonisch für ein Insulinom (75). Unsere Erfahrungen mit dem Tolbutamidtest belaufen sich auf 6 Fälle. 5 mal führte er zu positiven Resultaten, in einem Fall waren die Ergebnisse bei niedrigem BZ-Ausgangswert (35 mg%) nicht im Sinne des organischen Hyperinsulinismus zu verwerthen. Dies und die vorstehend angeführten Gründe sprechen dafür, bei NBZ unter 45 mg% -gemäß IRMERS Vorschlag- keinen Tolbutamidtest durchzuführen (73). Bei zwei der übrigen 5 Fälle lieferten BZ und Insulinbestimmungen pathologische Werte. Bei zwei auswärts untersuchten Patienten wurde

nur der BZ gemessen. In beiden Fällen wurden insulinom-typische BZ-Werte gefunden. Bei einer weiteren Patientin lagen die während des Tests registrierten BZ im Grenzbe-reich, die Erhöhung des Seruminsulins sprach hier für das Vorliegen eines Insulinoms, obgleich der Anstieg mit 160 uE/ml nicht pathognomonisch war.

Bei wiederholt negativem Ausfall des Tolbutamidtests, aber auch wenn Insulin und BZ-Bestimmungen keine eindeutig posi-tiven Werte ergeben, sollten zur Sicherung der Diagnose eine Leucin- und eine Glukagonbelastung durchgeführt werden (164). Einige Autoren empfehlen sogar, alle drei Tests bei Verdacht auf organischen Hyperinsulinismus routinemäßig durchzuführen (38, 110). In jedem Fall muß eine gesicherte Diagnose ge-fordert werden, da sie eine Operationsindikation darstellt und das notwendige chirurgische Vorgehen bei nicht lokali-sierbaren Tumoren nur angesichts einer zweifelsfreien Diag-nose vertretbar ist (110).

Der Leucintest, der von FLANAGAN und SCHWARTZ propagiert wurde (28 a), besteht in der oralen Verabreichung von 150 mg l-Leucin pro Kg Körpergewicht nach Bestimmung des NBZ und des Seruminsulins. BZ und Insulin werden nach 5 Minuten und dann in 10-minütigen Abständen eine Stunde lang gemessen. Bei positiver Reaktion kommt es innerhalb von 20-45 Minuten (99,7) zu einem Anstieg des Seruminsulins um mehr als 30 uE/ml und zu einem Abfall des BZ um mehr als 25 mg% (38). Obgleich beide Parameter sich nicht in dem unter Tolbutamidprovokation üblichen Ausmaß ändern, kommen doch auch BZ-Senkung von 40 mg% oder 50 mg% des Ausgangswertes vor (81,7). Der Test soll -nach Autor variierend- in 1/3 bis 3/4 der Fälle positive Resultate liefern (99, 126). Seine tatsächliche Treffsicherheit dürfte bei 50% liegen (149, 110). Positive Ergebnisse kommen außer bei Insulinomen bei der leucininduzierten Hypoglykämie des Kindes-alters und den äußerst seltenen Fällen dieser Erkrankung im Er-wachsenenalter vor (149). Die Tatsache, daß kürzlich auch

positive Ausfälle bei gesunden Erwachsenen beschrieben wurden, schränkt die Aussagekraft dieser Untersuchung ein (165).

In unserem Krankengut wurde die Leucinbelastung insgesamt 3 mal durchgeführt, 2 mal mit positivem, 1 mal mit falsch negativem Ergebnis.

Bei einer auswärts untersuchten Patientin ersetzte ihr positiver Ausfall, in Verbindung mit insulinomverdächtigen Ergebnissen einer Glucosebelastung, den Tolbutamidtest, der unter keinen Umständen ambulant ausgeführt werden sollte.

Die Glukagonbelastung, von MARKS 1960 in die Diagnostik eingeführt (97), erfolgt durch die intravenöse Injektion von 1 mg Glukagon nach Abnahme der Proben für Seruminsulin und NBZ. BZ und Insulin werden nach 5, 10, 30 Minuten und dann weiter in halbstündlichen Abständen für mindestens drei Stunden bestimmt. Im Gegensatz zu den vorbeschriebenen Tests sind die BZ-Schwankungen nach Glukagon nicht allein durch eine verstärkte periphere Glucoseutilisation als Folge des vermehrt freigesetzten Tumorinsulins bedingt, sondern eine Resultante aus verstärkter peripherer Ausschöpfung und erhöhter hepatischer Glucosefreisetzung. Es kommt daher beim Gesunden wie bei vielen Insulinompatienten zunächst zu einem deutlichen BZ- Anstieg, dem im Falle des organischen Hyperinsulinismus ein ausgeprägter, oft symptomatischer BZ-Abfall 1/2 bis 3 Stunden nach der Injektion folgt (99, 110, 7, 164). Der initiale BZ-Anstieg kann bei Insulinompatienten aber auch schwächer ausgeprägt sein oder ganz fehlen (12, 38). Je nach Autor fällt der Test -gemessen am BZ-Verhalten- in 50 - 80% der Fälle positiv aus (7, 99). Bei gleichzeitiger Registrierung des Seruminsulins fanden MARKS und SAMOLS in 70% ihrer Beobachtungen einen deutlichen pathognomonischen Anstieg, mit Werten, die in der Regel über 150 uE/ml lagen (99). Der Test ist sehr spezifisch, ein excessiver Anstieg des Plasmainsulinspiegels ist außer bei Insulinomen nur noch bei Adipösen zu erwarten, während der initiale BZ-Anstieg bei den Hypoglykämien, die hepatisch, durch endokrine Unterfunktion oder durch Glykogenspeicherkrankheiten bedingt sind, fehlen kann. Bei diesen Krankheitsbildern finden sich aber keine erhöhten Plasma-insulinspiegel (99).

Die Glucagonbelastung wurde nur bei zwei unserer Patienten durchgeführt und zeigte in beiden Fällen einen positiven Ausfall. Bei einer Patientin, bei der der Leucintest negativ und auch der Tolbutamidtest nicht eindeutig positiv ausgefallen war, sicherte diese Untersuchung die laborchemische Diagnose (W.M.). Leucin- und Glucagontest führen im Vergleich zur Tolbutamidbelastung zu einem milden BZ-Abfall und besitzen eine höhere Spezifität als diese. Bei Patienten mit Herz- und Kreislauf-erkrankungen sollte man ihnen auf jeden Fall den Vorzug geben. Der Glucagontest scheint für diese letzte Indikation besonders geeignet zu sein (99, 75). Darüber hinaus zeigen unsere Erfahrungen, die in der beigegebenen Tabelle zusammengefaßt sind, exemplarisch in welch großem Maße diese Untersuchungen sich untereinander ergänzen und ersetzen.

Die Diagnose organischer Hyperinsulinismus zu sichern, ist letztlich mit jedem dieser drei Verfahren möglich. Besonders deutlich wird dies dokumentiert durch das Beispiel der Patientin W.M., bei der nach negativem Ausfall des Tolbutamid- und Leucintests die Diagnose durch die Glucagonbelastung gestellt wurde, oder durch den Fall der Patientin H.B., bei der ein positiver Ausfall des Leucintests Tolbutamid- und Glucagonbelastung überflüssig machte.

Als letztes können die Glucosebelastungen in die Gruppe der Provokationstests gerechnet werden. In immerhin 75% der Fälle stellt Glucose einen adäquaten Reiz zur Freisetzung des Tumorsulins dar (110). Der bei anderen Verfahren typische Abfall des BZ wird hier allerdings in der Mehrzahl der Fälle durch die gleichzeitige Glucoseabgabe überdeckt.

Glucosebelastungen werden in der Insulinomdiagnostik als einfache orale Glucosebelastung, Doppelbelastung und i.v. Glucose-toleranztest durchgeführt. Trotz ihrer weiten Verbreitung und ihres häufigen Gebrauches sind sie nach Meinung der meisten Autoren von geringem diagnostischen Wert, oft sogar irreführend, in jedem Falle den vorher besprochenen Provokationstests in der Aussagekraft unterlegen (12, 164, 73, 110, 126). Da sie auch

bei 6 von unseren Patienten durchgeführt wurden und in einem Teil dieser Fälle diagnostische Hilfen boten, ist eine kurze Besprechung an dieser Stelle angebracht.

Die orale Glucosebelastung führt nur bei einem kleinen Teil der Fälle nach einem geringen anfänglichen BZ-Anstieg zu dem für das Insulinom typischen BZ-Absturz auf hypoglykämische Werte (7). Besonders verwertbar ist dieses Ergebnis allerdings nicht, da nach oraler Glucoseabgabe postprandiale Verhältnisse vorliegen, und eine Abgrenzung von reaktiven Hypoglykämien auf diese Art nicht möglich ist (12).

Häufiger als der hypoglykämische ist ein diabetischer Verlauf der Glucosebelastungskurve bei Insulinompatienten. Selbst das Auftreten von Glykosurie wird unter Belastung beobachtet (149). Untersucht man in beiden Fällen das den Tumor umgebende Pankreas, so findet sich unter der ersten Bedingung ein normaler, unter der zweiten ein verringerter Insulingehalt des normalen Pankreasgewebes (149). BEYER et al., die bei niedrigen NBZ in 75 % der Patienten mit Insulinom einen diabetischen Verlauf der Glucose-doppelbelastung fanden, schreiben-gemeinsam mit anderen Untersuchern- diesen Befund der funktionellen Atrophie der normalen β -Zellen durch das im Überschuß ausgeschüttete Tumorsulin zu (7).

Die i.v. Glucosebelastung, die MARKS und Mitarbeiter für diagnostisch bedeutungslos halten (99), kann als wertvolles Indiz für den organischen Hyperinsulinismus gewertet werden, wenn ein erhöhter K-Wert (K_G über 2,7) für eine verstärkte Glucose-utilisation durch das vermehrt ausgeschüttete Tumorsulin spricht (12, 81). Eine erhöhte Glucosetoleranz findet sich aber auch bei Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens und der NNR (81). Diagnostische Relevanz besitzen daneben deutlich erhöhte Insulinwerte nach Glucosebelastung. Normalerweise steigt nach oraler Belastung der Serumspiegel bis etwa 60 uE/ml an, bei der intravenösen Belastung überschreitet er kaum 40 uE/ml (48).

Ein deutlicher Anstieg des Seruminsulins nach oraler Glucosebelastung soll sich nur in der Hälfte der Fälle finden (99). Andere Autoren rechnen mit einem noch geringeren Anteil positiver Ergebnisse (73).

In unserem Krankengut wurden bei 6 von 8 Insulinompatienten Glucosebelastungen angefertigt: 3 mal als oraler und 3 mal als intravenöser Glucosetoleranztest. Bei den drei durch i.v. Belastung untersuchten Patienten wurde zweimal eine erhöhte Glucoestoleranz gefunden, während alle drei insulinomverdächtig hohe Insulinwerte hatten. Bei einer Patientin kam es während dieses Versuches sogar zum Auftreten eines hypoglykämischen Schocks. Zwei der drei Patienten, die sich einem oralen Glucosetoleranztest unterzogen, zeigten einen diabetischen Verlauf der Belastungskurve. In beiden Fällen wurde ein zweiter Insulingipfel von 160 uE/ml bzw. von 180 uE/ml nach 120 Minuten registriert. Die Glucosebelastungskurve des dritten Patienten zeigte eine deutliche Tendenz zur Gegenregulation. Diese Befunde zeigen, trotz der relativ kleinen Fallzahl, deutlich den Nutzen der Glucosebelastungen in der Insulinomdiagnostik, der über den einer reinen Falldokumentation (110) hinausreicht. Dem intravenösen Glucosetoleranztest scheint in diesen Befunden die größere Aussagekraft zuzukommen.

Das dritte Prinzip in der Diagnostik des organischen Hyperinsulinismus stellt -neben den besprochenen BZ-Bestimmungen und Provokationstests- die Bestimmung des Plasmainsulins dar. Sie wird -gelegentlich als der wesentlichste diagnostische Fortschritt der letzten zehn Jahre bezeichnet- in ihrer Bedeutung zunehmend nüchterner eingeschätzt (44, 149, 81, 48).

Von den drei Meßmethoden, den biologischen, die als in vivo Verfahren am lebenden Tier und als in vitro Verfahren mit Fettgewebe zur Verfügung stehen, und der radioimmunologischen Technik, hat sich aufgrund ihrer leichteren Handhabung und besseren Standardisierung die letzte Methode durchgesetzt. Sie besitzt den biologischen Techniken gegenüber den weiteren Vorteil, daß nur Aktivität des Insulins und Proinsulins gemessen wird (48). Die biologischen Methoden erfassen mit der "insulin-like-activity" (ILA) außer einem durch Insulinantikörper hemmbaren Anteil, der dem "freien" Insulin BÜRGI'S bzw.

dem "immuno-reactive-insulin" (IRI) entspricht, eine weitere, physikalisch definierbare BZ-senkende Substanz ungeklärter Provenienz (19,48). Da aber nur der durch Antikörper hemmbare Anteil Bedeutung für die BZ-Regulation besitzt und er gleichzeitig die Produktion von Inselsystem und Tumor repräsentiert, ist zur Insulinomdiagnostik vor allem die Bestimmung dieser Fraktion relevant (19). Diese Messung ist einmal möglich durch Bestimmung des antikörperhemmbaren Anteils der ILA, des sogenannten "freien" Insulins, z.a. durch radioimmunologische Bestimmung des IRI.

Die hier zitierten Werte, insbesondere des eigenen Krankengutes, wurden mit immunochemischer Methode als IRI gemessen. Das Verhalten des Plasmainsulins unter Provokationsbedingungen wurde bereits bei den einzelnen Tests beschrieben. An dieser Stelle sei nochmals betont, daß Plasmainsulinspiegel auch beim Gesunden eine große Schwankungsbreite zeigen, und die Werte von Insulinopatienten und gesunden Probanden oft in der gleichen Größenordnung liegen (149, 105).

FRERICHS weist mit Recht darauf hin, daß ohne Kenntnis weiterer Befunde der Nachweis erhöhter Plasmainsulinkonzentrationen keine Bedeutung hat (48). Als pathognomonisch können eigentlich nur excessiv hohe Insulinwerte betrachtet werden (149, 73, 74), die in der Größenordnung von mehreren hundert uE/ml liegen.

Bei der Bestimmung des Nüchterninsulins werden von den verschiedenen Untersuchern, je nach Häufigkeit der Messung und Definition der Normwerte, in seltenen (7,48), bis in 90 und 100 % der Fälle erhöhte Insulinwerte gefunden (99, 75). Bei einer Schwankungsbreite des Normalen von 10-60 uE/ml (48), erscheinen -auch angesichts möglicher Unterschiede der Bestimmungsmethoden- die von KAVLIE mit 15 uE/ml und von MARKS mit 40 uE/ml angegebenen Grenzwerte etwas zu niedrig (99,75).

Man wird, wie vorher schon ausgeführt, bei etwa 2/3 der Patienten mit deutlich erhöhten Insulinwerten zu rechnen haben (149, 38), mehrmalige Messungen vorausgesetzt.

Bestimmungen des Nüchterninsulins wurden bei 5 unserer 8 Patienten durchgeführt. Bei zwei Patienten lagen die Insulinwerte mit 150 uE/ml und 188 uE/ml eindeutig im pathologischen

Bereich. Die Meßergebnisse zwei weiterer Patienten befanden sich mit 50 und 60 uE/ml schon an der obersten Grenze des Normbereiches, waren aber nicht pathognomonisch. Bei einem Patienten war der Nüchterninsulinspiegel mit 22 uE/ml eindeutig normal.

Die diagnostische Aussagekraft von Nüchterninsulinbestimmungen erhöht sich durch gleichzeitige Registrierung des BZ (48). Typisch für den organischen Hyperinsulinismus ist das Nebeneinander niedriger NBZ-Spiegel und erhöhter Seruminsulinwerte als Zeichen der verlorenen Hemmwirkung der BZ-Senkung auf die Insulinsekretion des autonomen Adenoms. Als besonders charakteristisch gelten erhöhte Insulinwerte bei BZ-Spiegel unter 30 mg%, da bei gesunden Probanden bei dieser Höhe praktisch kein Insulin mehr nachweisbar ist (110, 151).

Die Vorstellung dieses Regelkreises, in dem die BZ-Höhe die Insulinsekretion kontrolliert und somit eine definierbare und quantifizierbare Beziehung beider Faktoren zueinander zu erwarten ist, führte zu dem Versuch, durch die Bestimmung von Insulin-Glucose-Verhältnissen eine Unterscheidung von Insulinompatienten und Normalpersonen zu ermöglichen.

Ein erster Schritt auf diesem Weg war der von BÜRGI 1962 eingeführte Quotient

$$\frac{\text{" freies" Insulin uE/ml}}{\text{Glucose mg\%}}$$

(19). Bei gesunden Probanden soll der Quotient zwischen 0 und 1 schwanken, bei Insulinompatienten aber fast regelmäßig über 1 erhöht sein. Andere Autoren empfehlen die Berechnung des Verhältnisses

$$\frac{\text{NBZ mg\%}}{\text{Insulin uE/ml}}$$

(140,168). Bei diesem Verfahren sind Werte unter 2 verdächtig auf den organischen Hyperinsulinismus, Werte unter 1 sollen bezeichnend sein (140).

Beide Verfahren fanden keine allzu weite Verbreitung, und auch die Aussagekraft der häufiger benutzten zweiten Methode wird je nach Untersucher verschieden eingeschätzt. In unserem Krankengut wurde auf die Berechnung dieser Indices verzichtet.

Eine weitere Methode, die der Komplexität der BZ-Regelmechanismen mehr Rechnung trägt als direkte Korrelationen von BZ und Insulinwerten, wurde in letzter Zeit von TURNER entwickelt (151).

BZ und Insulinwerte, an drei aufeinanderfolgenden Tagen nüchtern bestimmt, werden durch die folgende Formel als "amendete Insulin ratio" ausgedrückt:

$$\frac{\text{Plasmainsulin (uE/ml)} \cdot 100}{\text{Plasmaglukose (mg\%) } - 30}$$

Für den Gesunden liegt dieses "korrigierte Insulin-Glucose-Verhältnis" für gewöhnlich unter 30 uE/mg, bei adipösen Kontrollpersonen finden sich Werte bis 50 uE/mg bei BZ-Spiegeln über 75 mg%.

Auf diese Art untersuchte Insulinompatienten sollen nahezu regelmäßig einen Quotienten über 200 uE/mg aufweisen. TURNER folgert daraus, daß Werte über 50 uE/mg verdächtig, Werte über 200 uE/mg aber beweisend für den organischen Hyperinsulinismus sind (151).

Eine Überprüfung des korrigierten Insulin-Glucose-Verhältnisses an Werten die von 5 unserer Patienten stammen, zeigt die folgende Zusammenstellung:

Patient	BZ (mg%)	Insulin (uE/ml)	Korrig.Ins./Gluc.
W.G.	59	188	6.200 uE/mg
E.W.	35	50	1.000 uE/mg
R.E.	51	50	240 uE/mg
W.M.	55	10	40 uE/mg
B.G.	35	22	110 uE/mg

Bei den ersten drei Patienten sind die Ergebnisse eindeutig pathologisch, der Wert des fünften Patienten lag mit 110 uE/mg im insulinomverdächtigen Bereich. Bei dem letztgenannten Fall und dem vierten Patienten, dessen Quotient noch im Normbereich war, waren die Messungen allerdings nur als Einzelwerte und

nicht -nach Arbeitsanweisung TURNERS- an drei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt worden.

Bei BZ-Werten unter 30 mg% versagt die Berechnungsmethode, erhöhte Nüchterninsulinspiegel bei diesen BZ-Werten sind aber an sich schon beweisend für ein Insulinom. Insgesamt scheinen die angeführten Befunde den Wert der Methode zu bestätigen. Zur abschließenden Beurteilung des Verfahrens sind aber noch weitere Untersuchungen, wie Prüfung seiner Spezifität und -durch Analyse größerer Patientenkollektive- seiner Aussagegenauigkeit, nötig.

Mit der Bestimmung und Analyse des Proinsulinanteils des sezernierten Insulins verspricht ein weiteres Verfahren, das heute noch vorwiegend der Grundlagenforschung vorbehalten ist, in der klinischen Diagnostik nutzbar zu werden.

Messungen des Proinsulins, das STEINER et al. beim Menschen erstmals in einem Inselzelladenom beschrieben, ergaben unter Nüchternsekretionsbedingungen einen erhöhten Anteil sog. "Proinsulin-like-activity" am Insulinspiegel des peripheren Blutes (148, 106, 51). Bei annähernd 80% der Insulinompatienten ist dieser Anteil, der bei Nüchternbestimmungen normalerweise nicht mehr als 20 - 30% des gesamten zirkulierenden Insulins ausmacht, erhöht(61, 52). Eine rein quantitative Unterscheidung zwischen Insulinompatienten und Gesunden ist auf diese Art allerdings nicht sicher möglich, da über einen breiten Bereich die Werte aus beiden Gruppen stammen können (52, 141). Bessere Unterscheidungsmöglichkeiten scheinen sich durch die physikalischen Eigenschaften -offensichtlich besitzt das Tumorproinsulin ein höheres Molekulargewicht-, immunologische Unterschiede und die größere biologische Aktivität des Tumorproinsulins zu ergeben(52).

Diagnostischer Nutzen wurde dagegen aus dem konstanten Anteil des Proinsulins unter Nüchternsekretionsbedingungen gezogen. Seine Kontrolle erlaubt möglicherweise eine sicherere Überwachung des Therapieerfolges von Operationen oder medikamentöser Therapie, z.B.mit Streptozotocin und Diazoxid als die alleinige Bestimmung des Insulins (51, 9, 141) wie sie bei unserer Patientin W.G. durchgeführt wurde.

Dieser Überblick über die laborchemischen Diagnostika zeigt, daß es bei konsequenter Anwendung der Untersuchungsmethoden wohl in jedem Fall möglich ist, die Diagnose Insulinom zu stellen. Auch BEYERS 1967 noch voll gültige Bemerkung, daß es mit den verfügbaren Methoden leichter sei ein Insulinom nachzuweisen als es auszuschließen, hat an Bedeutung verloren(7).

Nach Überprüfung sämtlicher faßbaren Parameter durch Provokationstests, Insulinbestimmungen -auch als korrigierte Insulin/Glucose Reaktion- und Analysen des Proinsulinanteils kann die Diagnose doch fast immer in der einen oder anderen Richtung gesichert werden. Auf die Sicherung der Diagnose durch die beschriebenen Verfahren sollte in keinem Fall verzichtet werden, da jedes andere Vorgehen, das sich z.B. nur auf klinischen und radiologischen Befund stützt, leicht zu falsch positiven Diagnosen führen kann, wie es der Fall der Patientin K.M. demonstriert.

Als schwerstes differentialdiagnostisches Problem bleibt die Unterscheidung des organischen Hyperinsulinismus von der idiopathischen infantilen Hypoglykämie bestehen (100, 5,94).

Neuere Untersuchungen, wie sie von PAGLIARA zusammengestellt wurden, machen es wahrscheinlich, daß die idiopathische infantile Hypoglykämie kein eigenständiges Krankheitsbild ist. Unter dieser Diagnose verbergen sich wohl vorwiegend eine Reihe von β -Zell-Abnormitäten wie: β -Zell-Adenome, diffuse β -Zell-Hyperplasie, Nesidioblastosis und funktionelle Störungen der β -Zell-Sekretion ohne erkennbare histologische Veränderungen. Für alle diese Formen gilt, daß sie mit den derzeitig verfügbaren Untersuchungsmethoden nicht sicher untereinander und von insulinproduzierenden Tumoren zu unterscheiden sind (122, 100). Das verlässlichste Kriterium stellt immer noch der Nachweis erhöhter Nüchterninsulinwerte dar (94), der möglichst mit gleichzeitiger Bestimmung des BZ-Spiegels gekoppelt werden sollte (140). Bei negativem Ausfall dieser Untersuchung kann es nötig werden, das gesamte

diagnostische Spektrum anzuwenden und evtl. nach Versagen der konservativen Therapie die endgültige Diagnose der chirurgischen Exploration und histologischen Untersuchung zu überlassen (5, 138).

VII PRÄOPERATIVE TUMORLOKALISATION BEI INSELZELLTUMOREN

Einführung

Ein wesentliches Anliegen der Insulinomdiagnostik ist eine möglichst exakte präoperative Lokalisation der Geschwulste. Die Forderung gilt in gleicher Weise für alle hormonaktiven Tumoren der Bauchspeicheldrüse. Verständlich wird diese Forderung angesichts folgender Zahlen:

Etwa 14% aller Inselzelltumoren werden intraoperativ übersehen (112). Für Insulinome allein werden sogar Zahlen zwischen 24,5 % und 30% angegeben (1, 147).

Die Möglichkeit der präoperativen Tumorlokalisation ist -wie später genauer ausgeführt wird- im Wesentlichen von einer Reihe pathologisch-anatomischer Gegebenheiten abhängig, in denen sich die einzelnen Typen der hormonaktiven und hormonal stummen Inselzelltumoren nicht unterscheiden. Für die Praxis bedeutet das, daß Ergebnisse und Erfahrungen, die bei präoperativen Lokalisationsversuchen dieser Tumoren gemacht wurden, untereinander vergleichbar und -mit dem Nutzen größerer Fallzahlen- gemeinsam auswertbar sind.

Um ein möglichst genaues Bild über die Leistungsfähigkeit dieser Lokalisationsmethoden zu erhalten, werden im folgenden all die Fälle unseres Krankengutes mit berücksichtigt, bei denen unter dem klinischen Verdacht auf das Vorliegen eines Inselzelltumors diese Verfahren angewandt wurden. Bei

diesen Patienten konnten -ebenso wie in den vorher geschilderten Fällen des organischen Hyperinsulinismus- alle erhaltenen Ergebnisse mit den chirurgischen bzw. pathologisch-anatomischen Befunden verglichen werden.

Es handelt sich dabei um zwei Patienten mit einem Zollinger-Ellison-Syndrom im Rahmen einer multiplen endokrinen Adenomatose. Zwei Fälle wurden unter der Diagnose Verner-Morrison-Syndrom der Operation zugeführt. In einem weiteren Fall handelt es sich um ein histologisch bestätigtes hormonal stummes Inselzellkarzinom.

In der folgenden Kasuistik werden diese Fälle kurz dargestellt:

Pat: K.C., 39 Jahre, weibl.

Eigenanamnese: Seit 23 Jahren rezidivierende Nierenkoliken mit Steinabgang. Hypertonie. Therapierefrakt. Amenorrhoe nach Zwillingsabort im Alter von 22 Jahren.

j.A.: seit 2 1/2 Jahren rezidivierende Duodenalulcera mit ständiger Übelkeit und Schmerzen.

Befund: 39jährige Patientin in reduziertem AZ; an Unterseite des re.Schilddrüsenlappens bohnengroßer Knoten tastbar; geringgradige Einschränkung des Gesichtsfeldes.

Laborbefunde: erhöhte alk.Phosphatase und Ca i.S. bei erniedrigtem anorg.Phosphat i.S.; tubuläre Rückresorption und Phosphatclearance deutlich eingeschränkt.

Mangensekretionsanalysen und Serumgastrinbestimmungen sprechen für das Vorliegen eines Z-E-S.

Röntgenbefunde: Schädel: Erweiterung der Sella.

MDP: Penetrierendes Ulcus duodeni auf Seite des Rec.minor.

Hypotone Duodenographie und Pankreasszintigraphie geben keinen Hinweis auf Tumorwachstum. Selektive Coeliakographie: Darstellung eines ca. 5cm großen Bezirks im Bereich Pankreaskopf-Duodenalwand, der durch bogig-verlaufende Gefäße gekennzeichnet ist. Bei Laparatomie stellt sich ein Konglomerattumor des Duodenopankreas mit zwei tiefen Ulcusnischen in der Hinterwand des Duodenum dar. Als Schnellschnittuntersuchung zweier aus dem Pankreas exzidierter Knoten die Verdachtsdiagnose Adenom bestätigt, wird die begonnene Duodenopankreatektomie zur totalen Resektion des

Pankreas erweitert. Die Operation wird nach Magenresektion (B II) abgeschlossen.

Histologie: Hinweis auf Malignität bei einem der multiplen Pankreasadenome. Kein Nachweis von Metastasen. Zusätzlich findet sich im resez.Corp. ventriculi ein kleines ektopisches Insulom.

Der postoperative Verlauf ist, bis auf Schwierigkeiten der BZ-Einstellung, komplikationslos.

Im weiteren Verlauf werden zwei phlebographisch nachgewiesene Adenome der Nebenschilddrüsen operative entfernt. Bei der Nebennierenphlebographie wird Verdacht auf Adenom am unteren Pol der linken NN ausgesprochen.

Pat.: M.W., 39 Jahre, männl.

Anamnese: 39-jähriger Patient mit langjähriger Ulcusanamnese. Vor 3/4 Jahr Billroth-II-Op wegen Magenblutens. 3 Wochen später Resektion von Antrumstumpf und Anastomose bei Anastomoseulcus. Nach weiteren 3 Wochen erneut Blutung. Einweisung des kachektischen und anämischen Patienten in unsere Klinik.

Befund: Kacheksie, Druckschmerz im li. Oberbauch. Magensekretionsanalysen können ein Z-E-S nicht ausschließen. NPD: vergrößertes Schleimhautrelief, Hypersekretion und Saftspiegel im Restmagen; 2 x 3 cm großes Ulcus im anschl. Dünndarmkonvolut proximal einer hochgradigen Jejunumstenose. Funktionsstörungen im flüssigkeitsreichen Dünndarm.

Bei der selektiven Pankreasangiographie ergibt sich kein Anhalt für das Vorliegen von Neubildungen.

Relaparatomie bei schwerer Blutung und Begleit-Pankreatitis: Übernähung eines ins Colon penetrierten Anastomoseulcus, Nachresektion und Reanastomosierung. Im distalen Pankreas findet sich handtellergroßer Ulcuskraater. Postoperativ entwickelt sich in der Folge einer Nahtinsuffizienz eine therapeutisch nicht mehr beherrschbare Peritonitis.

Bei der Obduktion finden sich, neben der diffusen fibrinös-eitrigen Peritonitis und eitrigen Tracheobronchitis, ein metastasierendes Bronchialadenom vom Carcinoidtyp im li. Unterlappenbronchus, eine mikronoduläre Hyperplasie beider NNR, eine Hyperplasie der Hauptzellen aller Nebenschilddrüsen sowie ein Schilddrüsenadenom. Im Pankreas werden eine Hyperplasie der Langerhansschen Insel und zahlreiche bis 3 cm große Adenome nachgewiesen.

Pat.: K.H., 26 Jahre, weibl.

Anamnese: Mit 26 Jahren Auftreten von Erbrechen, Bauchschmerz, Temperaturanstieg und Durchfällen mit bis zu 15 wässrigen Stühlen am Tag. Daneben besteht ein urtikarielles, teils nässendes Exanthem im Bereich des Gesichts, der Brust und der Streckseite der Oberarme.

Befund: 26-jährige Patientin in stark reduziertem AZ. Leber 2QF unter RB; Tachykardie; Temperatur zwischen 38-39°C; BGS beschleunigt (45/75); Leukocytose (18.500); leicht erhöhte Transaminasen, Proteinurie (2,5% g); Hypoglykämie; keine pathogenen Keime im Stuhl nachweisbar; Gruber-Widal negativ; Röntgenbefunde: Im oralen Cholecystogramm stellt sich ein Solitärstein der Gallenblase dar. MDP: Hypersekretion bei hypotonem Magen und Dünndarm. Die Pankreasangiographie ergibt keinen Anhalt für das Vorliegen eines Adenoms.

Verlauf: Die hohen Kaliumverluste machen eine Substitution von bis zu 60 mval Kalium pro Tag nötig. Nach dem vergeblichen Versuch einer antibiotischen Therapie gelingt es, das Krankheitsgeschehen durch hochdosierte Corticosteroidgaben zu durchbrechen. Bereits nach 3 Monaten erfolgt ein Rezidiv mit noch ausgeprägteren Kaliumverlusten. Bei insuffizientem, parenteralem Flüssigkeitsersatz kommt es zu einer 3 Tage andauernden Anurie. Eine danach begonnene Corticosteroidbehandlung führt zu einer schnellen Besserung der Symptome und ermöglicht die Operation unter der Annahme eines Verner-Morris-Syndroms.

Angesichts einer unklaren Resistenz im Pankreasschwanz erfolgt die Resektion des Schwanzes am Übergang Körper-Schwanz. Bei der

histologischen Untersuchung lassen sich weder ein Adenom noch pathologische Veränderungen am Inselsystem nachweisen. Der postoperative Verlauf gestaltet sich komplikationslos. Der Stuhlgang normalisierte sich bereits am 3. postoperativen Tag. Der Serumkaliumspiegel fand sich auch bei weiteren Kontrollen im Normbereich.

Pat.: K.M., 26 Jahre, weibl.

Anamnese: Mit 14 Jahren plötzlicher Gewichtsverlust von ca. 20kg. Seit dieser Zeit häufige massive Durchfälle, die mit kurzdauernder Obstipation abwechseln. Zustände von Kraftlosigkeit mit Schwächegefühl und Parästhesien in Extremitäten. Unregelmäßige Periode.

Mehrfache stationäre Behandlung wegen Anorexia nervosa. Trotz wiederholter klinischer Untersuchung keine Abklärung der rezidivierenden Durchfälle.

Befund: 26jährige, vorgealterte, abgemagerte Patientin.

Laborbefunde: Hypokaliämie (2,7-3,2mval/l) wiederholt festgestellt; erhöhtes Stuhlgewicht (500-600g/die), verringerte Pankreassekretion nach Sekretin-Pankreozymin-Provokation, Magensaftanalyse unauffällig.

Radiologische Befunde: MDP und Colonkontrasteinlauf ergeben keine pathologischen Befunde. Pankreas szintigraphisch unauffällig. Bei der selektiven Coeliakographie stellt sich nach Adrenalininjektion im Anschluß an das Pankreasgebiet ein ovalärer Bezirk (3x1 cm) dar, der als Adenom aufgefasst wird. Bei der Operation, die auf Grund des radiologischen Befundes unter der Diagnose: Verner-Morrison-Syndrom durchgeführt wird, kann kein Adenom lokalisiert werden. 2/3 Resektion unter der Anamnese einer Hyperplasie bzw. eines occuluten Adenoms unter gleichzeitiger Milzentfernung.

Histologie: regelrechtes Pankreasparenchym mit regelrecht gestalteten Inseln.

Postoperativ entwickeln sich eine Begleitpankreatitis und ein linksseitiger Pleuraerguss. Im weiteren Verlauf nahmen die Durchfälle an Häufigkeit ab, das Stuhlgewicht sank auf 300g/die ab.

Pat.: H.I., 32 Jahre, weibl.

Anamnese: Nach einer durch morgendl.Erbrechen, Beinödeme und Hypertonie komplizierten Schwangerschaft besteht das morgendliche Erbrechen weiter. Innerhalb von zwei Jahren Gewichtsverlust von 18 Pfund. Als sich zusätzlich noch ziehende Rückenschmerzen einstellen, wird im li Oberbauch ein palpabler Tumor festgestellt.

Bei der auswärts durchgeführten Laparatomie wird ein fast orangegroßes Inselzellcarzinom durch Pankreasschwanzresektion unter Mitnahme der Milz entfernt. Mit der Frage einer evtl. Metastasenoperabilität bei vorliegender Lebermetastase wird die Patientin in die hiesige Klinik eingewiesen.

Befund: Leber ca 3 QF unter RB tastbar.

Laborbefunde: Anämie (10%), Erhöhung der alk.Phosphatase i.S. bei Hypercalcämie und Hypercalcurie.

Röntgenbefunde: Skeletaufnahmen und Ausscheidungsurogramm sind unauffällig. Bei Leberszintigraphie kommt ein großer Speicherdefekt in linker Leber zur Darstellung. Die abdominelle Angiographie bringt einen gut vaskularisierten Tumor im linken Leberlappen zur Darstellung. Wegen einer ringförmigen Stenose der A.coeliaca ist eine Coeliakographie nicht möglich.

Durch die linksseitige Hemihepatektomie können zwei große, im linken Leberlappen lokalisierte Metastasen entfernt werden. Histologisch handelt es sich dabei mit großer Wahrscheinlichkeit um Metastasen des Inselzellcarcinoms.

Normalisierung der erwähnten Laborwerte im postoperativen Verlauf.

Nach 3/4 Jahr erneute Klinikseinweisung bei BSG-Anstieg und erhöhter alk.Phosphatase. Szintigraphischer Nachweis eines walnußgroßen Speicherdefekts in der Restleber.

Bei der mit dem Ziel der Metastasenentfernung vorgenommenen Relaparatomie findet sich der rechte Leberlappen von zahlreichen Metastasen durchsetzt.

In der Folgezeit wird die Patientin mit verschiedenen cytostatischen Substanzen behandelt, darunter auch Streptozotocin.

Zur präoperativen Darstellung von Inselzelltumoren stehen ausschließlich radiologische Verfahren zur Verfügung (150). Bis vor wenigen Jahren beschränkten sie sich auf indirekte Methoden wie MDP, Duodenographie in Hypotonie und Tomographie bei Retropneumoperitoneum. Durch sie war in erster Linie der Nachweis tumorbedingter Veränderungen an den Nachbarorganen möglich (158, 161).

Solche Veränderungen fanden sich vorwiegend bei großen, fortgeschrittenen Prozessen mit häufig malignem Grundcharakter. Sie sind aber auch bei randständigem Sitz der Läsion oder bei den seltenen in der Darmwand lokalisierten Adenomen zu erwarten (81, 164, 150, 158, 161). Wohl in jedem Fall ist die Interpretation der Befunde schwierig. Die Darstellung einer Impression oder eines Pelotteneffektes ist letztlich doch nur ein unspezifischer Befund, der durch jede entzündliche oder nicht entzündliche Veränderung des Pankreas bedingt sein kann (150). Auch die geringe Größe der Adenome, ihre verborgene Lage im Pankreas und ihre geringe Tendenz zur malignen Entartung schränken von vorneherein die Aussagekraft indirekter radiologischer Methoden ein.

Entsprechend scheinen die Chancen einer Geschwulstlokalisation mit Hilfe dieser Verfahren für alle Inselzelltumoren gleich gering zu sein (4). Selbst beim Z-E-S, das an Hand der typischen radiologischen Befunde bei der MDP diagnostiziert werden kann (33) (Faltenhypertrophie und Hypersekretion des Magens, Ulcera in Magen, Duodenum oder proximalen Dünndarm sowie Enteritis des proximalen Dünndarms (2, 21, 33)), soll bislang noch kein Tumor mittels der angesprochenen radiologischen Verfahren lokalisiert worden sein (169, 21).

Die MDP, die bei vier histologisch bestätigten Insulinomen und in einem Fall von Inselzell-Hyperplasie durchgeführt wurde, gab in keinem Fall einen Hinweis auf das Vorliegen eines Tumors. Unspezifische Veränderungen von Duodenum und Dünndarm fanden sich in zwei Fällen, in zwei weiteren Fällen wurden als Nebenbefunde kleine Hiatushernien nachgewiesen. In zwei Fällen des Z-E-S stellten sich bei der MDP die typischen vorstehend beschriebenen Veränderungen dar; ein Hinweis auf die Lokalisation des Inselzelltumors ergab sich aber auch hier nicht. Die bei zwei Insulinompatienten und bei einem

Patienten mit Z-E-S durchgeführten Duodenographie in Hypotonie führte in keinem der Fälle zur Darstellung eines Tumors oder gab Hinweise für ein Tumorwachstum. Auch die bei einem Patienten angefertigten Tomogramme bei Retropneumoperitoneum erbrachten kein Ergebnis. Diese kurze Zusammenstellung bestätigt die im Schrifttum vorherrschende Ansicht, daß konventionelle radiologische Verfahren zur Darstellung von Inselzelltumoren kaum geeignet sind (161, 34). Ihr Nutzen liegt -abgesehen von ihrer Bedeutung für die Diagnose des Z-E-S- vorwiegend im Ausschluß größerer raumfordernder Veränderungen (164). Eine Breidarstellung des Duodenums kann darüber hinaus noch Informationen über die Lage des Pankreaskopfes, eine Tomographie bei Retropneumoperitoneum über Größe und Volumenausdehnung des Pankreas geben (12).

Wenig hilfreich zur Lokalisation von Inselzelltumoren ist nach Meinung der Mehrheit der Untersucher auch die szintigraphische Darstellung des Pankreas mit 75-Selen-Methionin (149, 12, 164, 129, 11+, 78, 150, 126, 140, 1). Dieses Verfahren beruht auf der Anreicherung einer markierten Aminosäure, dem Methionin, in dem ein Schwefelatom durch das 75-Se-Isotop ersetzt wird, in den Acinuszellen des Pankreas (126, 133). Voraussetzung für diesen Vorgang ist die hohe Enzymproduktion des exokrinen Pankreas und der damit verbundene hohe Aminosäurebedarf (126). Obgleich mit diesem Verfahren Läsionen mit einem Durchmesser von 1,5 cm dargestellt wurden (64), wurden Veränderungen, deren Durchmesser unter 2 cm lagen, in der Mehrzahl der Fälle nicht erfaßt (126). In der Regel kommen wohl nur Veränderungen in einer Größenordnung zur Darstellung, die auch bei der chirurgischen Exploration nicht übersehen werden (12). Zu den Schwierigkeiten, die die Interpretation von Pankreasszintigrammen bereitet (129, 126), gesellt sich noch die Beeinflussung anderer nuklear-medizinischer Untersuchungen durch die biologische und physikalische Halbwertszeit des 75-Se-Methionins. Diesem Faktor sollte vor allem bei diagnostisch wichtigen Plasmainsulinbestimmungen Rechnung getragen werden (81, 78).

In unserem Krankengut wurde 6 mal bei Verdacht auf organischen Hyperinsulinismus eine szintigraphische Darstellung des Pankreas durchgeführt. Nur in einem Fall mit Hyperplasie des Inselzellsystems fanden sich kleine Speicherdefekte im Schwanzbereich und eine verminderte Aktivitätsanreicherung im Korpus. In keinem der Fälle gelang es, eines der bis pflaumengroßen Adenome szintigraphisch zu lokalisieren. Somit bestätigten auch unsere Ergebnisse eindeutig die oben zitierte allgemeine Einschätzung des Verfahrens.

Diagnostisch wertvoller als die Pankreasszintigraphie scheint die Szintigraphie der Leber zu sein, die in der hiesigen Klinik mit 99 Tc-S-Kolloid durchgeführt wird. Bei 5 Patienten mit histologisch gesicherten Inselzelltumoren und in einem Fall mit Inselhyperplasie angewandt, war sie 4 mal unauffällig. Bei den beiden malignen Tumoren dieses Krankengutes, einem insulinproduzierenden und einem hormonaktiven Inselzellkarzinom, brachte sie jeweils in der Leber lokalisierte Metastasen zur Darstellung.

In diesem Zusammenhang muß allerdings darauf hingewiesen werden, daß auch bei diesem Verfahren die Möglichkeit falsch negativer Ergebnisse, selbst beim Vorliegen multipler Lebermetastasen, besteht (10). Ein negatives unauffälliges Leberszintigramm schließt somit das Vorliegen von Lebermetastasen eines Inselzelltumors nicht aus.

Das weitaus bedeutendste Verfahren zur Lokalisation von Inselzelltumoren steht heute in der selektiven Angiographie der A. coeliaca und A.mesent.sup. zur Verfügung. 1963 erstmals von OLSSON in seiner erfolgreichen Anwendung bei einem Insulom beschrieben, zählt die Weltliteratur heute schon mehr als hundert Fälle von Insulomen die angiographisch untersucht wurden (118, 27, 65). Neben Insulinomen wurden Inselzellschwulste beim Z-E-S (119) und beim V-M-S (54), daneben aber auch endokrin stumme und glukagonproduzierende Inselzelltumoren angiographisch dargestellt (27, 104). Sie unterscheiden sich in ihrem angiographischen Erscheinungsbild kaum und lassen sich mit radiologischen Methoden nicht voneinander abgrenzen (4,10).

Trotz der relativ großen Erfahrung, die bisher mit dieser Technik gesammelt wurde, sind die Angaben zu ihrer Treffsicherheit immer noch divergierend (10,27,56). Sie zeigen eine Schwan-

kungsbreite von 20 - 80 % ja sogar 100% richtig positiver Darstellungen (11, 66, 1).

Angesichts dieser Unklarheiten über die Genauigkeit und damit den Wert des Verfahrens, wie auch aufgrund bestimmter Probleme, die bei der Interpretation der Befunde auftreten, soll im Folgenden eine detaillierte Übersicht der Erfahrungen gegeben werden, die in der hiesigen Klinik mit dieser Methode gesammelt wurden.

Von 1967 bis Anfang 1974 wurde bei 14 Patienten unter dem dringenden Verdacht des Vorliegens eines Inselzelltumors eine selektive Angiographie der das Pankreas versorgenden Gefäße vorgenommen. Alle 14 Patienten wurden in der Folgezeit unter der Annahme eines Inselzelltumors laparotomiert, so daß die radiologischen Ergebnisse anhand der chirurgischen bzw. der pathologisch-anatomischen und histologischen Befunde überprüft werden konnten.

Ein Teil der Fälle wurde in früheren Veröffentlichungen schon unter verschiedenen Aspekten dargestellt (R.E., W.M., K.L., W.G., K.H. (161, 117, 120, 83, 84, 121)).

Die Indikation zur selektiven Angiographie stellte in 9 Fällen den Verdacht auf organischen Hyperinsulinismus, in 2 Fällen die Annahme eines Z-E-S und bei 2 weiteren Patienten der Verdacht auf ein V-M-S. In einem Fall sollte nach auswärts durchgeführter Pankreasschwanzresektion bei hormoninaktivem Inselzellkarzinom die Frage nach evtl. vorhandenen weiteren tumorösen Veränderungen und nach Metastasen abgeklärt werden.

7 mal konnte die Diagnose organischer Hyperinsulinismus durch den Nachweis eines Adenoms bestätigt werden. In einem Fall lag ein insulinproduzierendes Inselzellkarzinom vor, das bereits Lebermetastasen gesetzt hatte. Bei dem 9. Patienten wurde histologisch eine Inselzellhyperplasie nachgewiesen. Bei den beiden Patienten mit der Diagnose Z-E-S fanden sich mehrere Adenome des endokrinen Pankreas, bei einem zusätzlich eine Hyperplasie der Inseln. In beiden unter dem Verdacht eines V-M-S operierten Patienten konnten auch histologische Untersuchungen des Inselzellsystems keine pathologischen Veränderungen nachweisen. Die angiographische Darstellung des Pankreas

wurde -in der Regel nach vorangehender Aortographie- als selektive Kathetrisierung der A. coeliaca durchgeführt. Zusätzlich wurde in einem Teil der Fälle die A.mesent.sup. dargestellt oder eine Bildserie nach Injektion von 10 gamma Adrenalin angefertigt. Eine superselektive Angiographie des Pankreas wurde nur in einem Fall gemacht. Mit dieser Untersuchung erfolgte gewöhnlich auch eine Darstellung der Lebergefäße zum Ausschluß möglicher Metastasen. In der nachstehenden Übersicht werden die angiographischen und die chirurgischen Befunde in Kurzform gegenübergestellt:

<u>Patient</u>	<u>angiographischer Befund</u>	<u>chirurg.(patholog.)Befund</u>
K.L.	Pankreaskörper - Schwanz, 10 Pfg-große KM-Anreicherung	kirschgroßes Adenom im Pankreaskörperbereich
W.M.	1 cm Ø (atypisch kurze) KM-Anreicherung in Caput-Corpus-Übergang	kirschgroßes Adenom rechts von Pankreasmitte
R.E.	großes arter.Gefäßgeflecht mit verlängerter KM-speicherung in Milzhilus	mandarinengr. Adenom im in den Milzhilus hochgeschlagenen Schwanz
G.J.	ungewöhnliche Parenchymkontrastierung bei sonst unauffäll.Pankreas	1,8 x 1 cm großes Adenom im Pankreaskopfgewebe
B.G.	walnußgroße Kontrastierung am unteren Milzpol; ektopisches Insulinom oder Nebenmilz	haselnußgroße Nebenmilz pflaumengroßes Adenom im distalen Schwanz-drittel
E.W.	keine pathologischen Veränderungen am Pankreas	bohnergroßes Adenom im Pankreasschwanz
H.B.	deutliche KM-Anreicherung in gut vaskularisiertem Bezirk in Corpusmitte	1 cm-großes Adenom im Pankreaskopf
W.G.	faustgroßer Bereich mit patholog.Gefäßen und in homogener Kontrastierung in Pankreaskopf und Leberpforte, Metastasen in der Leber	birnengroßer Tumor in Leberhilus und Pankreaskopf, im Pankreasschwanz ausgedehnte Struktur eines Inselzell-Ca

Patient	angiographischer Befund	chirurg.(patholog.) Befund
Ma.W.	Kugeliges Gebilde von 2 cm Ø im Bereich der Pankreasschwanzspitze über li Nierenpol; Darstellung nur bei Aortographie und Aufsuchen der A.mesent.sup.	walnußgroße Nebennilz, verdickter Pankreasschwanz Hyperplasie der Langerhansschen Inseln
Mü.W.	kein Anhalt für Tumor im Pankreas	zahlreiche, bis 3 cm messende Adenome, Hyperplasie des Inselzellsystems
K.C.	1,5 cm Ø Bezirk im Pankreaskopfbereich mit bogig verlaufenden Gefäßen, aber ohne KM-Anreicherung; Adenom in Pankreaskopf.Duodenalwand	1) walnußgroßes Adenom im Übergang Kopf-Körper 2) haselnußgroßes Adenom im Pankreasschwanz 3) kleines ektopisches Inselzelladenom in corp.ventric. 4) 2 chron. Ulcera peptici ventriculi mit Penetration im Pankreas
H.I.	Wegen ringförmiger Stenose der A.coeliaca keine selektive Angiographie des Pankreas möglich; Nachweis einer Metastase in der Leber	Zustand nach Pankreasschwanzresektion wegen Inselzell-Ca mit Lebermetastasen
K.M.	3 x 1,8 cm messender ovalärer Bezirk im Anschluß an Pankreasschwanz, eher Adenom als Nebennilz	kein Anhalt für Adenom, histologisch unauffällige Inseln
K.H.	normale angiographische Darstellung des Pankreas	makroskopisch und mikroskopisch unauffälliges Pankreas

Einen Überblick über die Indikation zur selektiven Angiographie, die Richtigkeit der präoperativen Diagnose, die Befunde der pathologisch-anatomischen Untersuchung sowie die Ergebnisse des Vergleichs zwischen präoperativer und intraoperativer Lokalisation bei diesen 14 Patienten gibt die nachstehende Tabelle 2.

Die in der Rubrik " angiographische Befunde" verwandten Zeichen bedeuten:

- x = Übereinstimmung zwischen radiologischer Diagnose
und chirurgischem bzw. pathologisch-anatomischem
Befund
- = angiographisch nicht lokalisierter, aber chirurgisch
bzw. pathologisch-anatomisch nachgewiesener Insel-
zelltumor
- fx= angiographischer Befund als Inselzelltumor gedeutet,
aber weder chirurgisch noch pathologisch-anatomisch
bestätigt
- o = angiographische Darstellung des Pankreas aus techni-
schen Gründen nicht möglich

Pat.	Indikation zur Angiographie	Richtigkeit der präop. Diagnose	pathologische Befund		angiograph. Befunde
			benigne	maligne	
K.L.	organischer Hyperinsulinismus	+	+	Adenom	x
W.M.	organischer Hyperinsulinismus	+	+	Adenom	x
R.E.	organischer Hyperinsulinismus	+	+	Adenom	x
G.J.	organischer Hyperinsulinismus	+	+	Adenom	-
B.G.	organischer Hyperinsulinismus	+	+	Adenom	fx
E.W.	organischer Hyperinsulinismus	+	+	Adenom	-
H.B.	organischer Hyperinsulinismus	+	+	Adenom	fx
W.G.	organischer Hyperinsulinismus	+	metastasier. Insel-Ca		x-
Ma.W.	organischer Hyperinsulinismus	+	+	Hyperplasie	fx
Mü.W.	Z-E bei MEA Syndrom	+	+	multiple Adenome	-
K.C.	Z-E-Syndrom bei MEA	+	+	multiple Adenome	fx
H.I.	Metastasen bei hormon-aktivem Inselzell-Ca	+	metastasier. Insel-Ca		0
K.M.	V-M-Syndrom	-			fx
K.H.	V-M-Syndrom	?			x

Faßt man die bisher beschriebenen Erfahrungen zusammen, so zeigt sich, daß die selektive Angiographie der Bauchspeicheldrüse bei 13 von 14 Patienten durchgeführt werden konnte. Nur bei einer Patientin war, aufgrund technischer Schwierigkeiten, eine Darstellung des Pankreas nicht möglich (H.I.). Insgesamt stimmte die radiologische Diagnose bei 4 von den 13 angiographierten Patienten mit den später erhobenen chirurgischen und pathologisch-anatomischen Befunden überein. Berücksichtigt man nur die 10 Patienten, bei denen eine Geschwulst des Inselzellsystems nachgewiesen werden konnte und eine selektive Angiographie durchgeführt wurde, so findet sich 3 mal eine exakte angiographische Lokalisation der Läsion, in einem weiteren Fall wurde nur ein Teil der tumorösen Veränderungen des Pankreas angiographisch erfaßt (W.G.). Bei den radiologisch lokalisierten Inselzelltumoren lagen in 3 Fällen Insulinome in einer Größenordnung zwischen 1 und 3,5 cm vor. Bei einer vierten Patientin mit einem insulinproduzierenden Inselzellkarzinom stellten sich die ausgedehnten Strukturen des Karzinoms in Kopf und Körper angiographisch dar, während die tumorösen Veränderungen im Schwanzbereich nicht nachweisbar waren. Bei dieser Patientin, wie auch bei einer Patientin mit hormonaktivem Inselzellkarzinom gelangt mit diesem Verfahren auch die Anfärbung stark vaskularisierter Lebermetastasen. Bei 6 von diesen 10 Patienten entgingen die Inselzelltumoren dem angiographischen Nachweis, in dem 7. Fall (W.G., s.o.) stellte sich nur ein Teil der Läsion dar. Eine Zusammenfassung der angiographisch nicht erfassten Adenome mit Angabe ihrer Lokalisation und Größe gibt die folgende Tabelle 3:

Tabelle 3

Lokalisation und Größe der Adenome, die sich bei der selektiven Angiographie nicht darstellen

Patient	Anzahl der Adenome	Lokalisation der Adenome	Größe der Adenom
E.W.	1	Pankreasschwanz	bohnen groß
G.J.	1	Pankreaskopf	1,8 x 1 cm
H.B.	1	Pankreaskopf	1 cm ø
B.G.	1	Pankreasschwanz	pflaumengroß
W.G.	1	Pankreasschwanz	ausgedehnt ?
Mü.W.	multipl	gesamtes Pankreas	bis 3 cm ø
K.C.	3	1) Pankreaskopf	walnußgroß
		2) Pankreasschwanz	haselnußgroß
		3) Corpus ventriculi	klein ?

Es zeigt sich, daß die radiologisch nicht lokalisierten Adenome zu fast gleichen Teilen (3 : 4) im Kopf- oder Schwanzbereich des Pankreas gelegen waren. In einem Fall fand sich zusätzlich ein ektopisches Adenom im Corpus ventriculi, bei einem weiteren Patienten gleichmäßig über das gesamte Pankreas verteilte multiple Adenome und eine Hyperplasie der Inseln. Die Größe dieser Adenome reichte bis zu einem Durchmesser von 3 cm, die meisten waren über kirschgroß.

In 5 von 13 Fällen deckte sich die angiographische Lokalisation der Geschwulste nicht mit den später erhobenen chirurgischen und pathologisch-anatomischen Befunden. Bei 3 Patienten stellten sich die letztlich nachgewiesenen Inselzelltumoren nicht dar. Als Insulom wurde einmal eine sogenannte Nebennilz angesprochen (B.G.), während bei der Patientin K.C. vermutlich ein in den Pankreaskopf perforiertes Ulcus zur Fehldiagnose führte. Der Grund des falsch positiven angiographischen Befundes blieb bei einer weiteren Patientin ungeklärt (H.B.).

In den beiden anderen Fällen, bei denen histologisch einmal eine Inselhyperplasie, im anderen Fall unverändertes Pankreasgewebe diagnostiziert wurde, führte im ersten Fall die Darstellung einer Nebennilz zur Fehldiagnose (Ma.W.). Bei der Patientin K.M. fand sich kein anatomisches Substrat für den radiologischen Befund.

Diskussion

Angaben einer Treffsicherheit des angiographischen Inselzelltumornachweises von minimal 20% oder maximal 100 % sind theoretische Grenzwerte, die auf den Ergebnissen histologischer Untersuchungen oder Analysen des technischen Vorgehens beruhen (11, 1).

Sie repräsentieren ebensowenig den praktischen Wert der Methode, wie die Mehrzahl der Berichte, die eine Erfolgsquote von über 70- oder 80% angeben. Diese Werte wurden entweder an sehr kleinen Patientenkollektiven (i.d.R. unter 10 Patienten)

gewonnen, oder basieren auf Literaturübersichten, die Einzeldarstellungen erfolgreich angiographierter Inselzelltumoren einbeziehen und gelegentlich sogar Lebermetastasen bei nicht lokalisiertem Primärtumor mitrechnen (65, 1, 36, 92, 144).

Bescheidener aber auch realistischer erscheint daneben GRAY'S Angabe von 63 % richtig positiver Ergebnisse, die er durch Auswertung von Berichten, die positive wie negative Darstellungen beinhalteten, erhielt (56).

Neben diesen Veröffentlichungen, die durchweg eine hohe Trefferquote des Verfahrens dokumentieren, findet sich aber auch eine Reihe neuer Arbeiten, die einen deutlich geringeren Nutzen der selektiven Angiographie widerspiegeln (110, 126, 75, 140, 130, 63). KAVLIE konnte z.B. bei keinem seiner 10 Patienten, die unter der Diagnose organischer Hyperinsulinismus angiographiert wurden, mit diesem Verfahren einen Inselzelltumor genau lokalisieren, hatte aber ein falsch positives Ergebnis (75).

ROBINS, der die selektive Angiographie bei 26 Patienten durchführte, konnte nur 38% der später nachgewiesenen Insulome bei technisch einwandfreier Methode radiologisch lokalisieren (130). Auch die hier aufgeführten Erfahrungen mit unserem Krankengut zeigen -im Gegensatz zu früheren Annahmen einer 80% bzw. 60 - 80%iger Treffsicherheit (161a, 161)- daß nur bei etwa einem Drittel unserer Patienten die exakte angiographische Darstellung der Inselzelltumoren gelang. (Bei 10 Patienten 3 mal exakt dargestellt, in einem Fall nur ein Teil der tumorösen Veränderungen nachgewiesen). Neben den vorstehend erwähnten Gründen, die ja mehr Probleme der Interpretation und Aufarbeitung der Befunde sind, wird die Genauigkeit und Treffsicherheit der selektiven Angiographie von einer Vielzahl immanenter -von Tumoren und Verfahren abhängiger- Faktoren bestimmt. Unter diesen Faktoren scheint eine starke Vaskularisierung des Tumors die wesentlichste Voraussetzung für eine angiographische Erfassung zu sein (164, 75, 140, 126, 56). Ihr histologisches Substrat stellen dilatierte Sinusoide

oder ein reiches Netzwerk von Kapillargefäßen dar. Daneben wurde allerdings auch die radiologische Darstellung spärlich vaskularisierter Tumoren beschrieben (130). Entsprechend diesen gegensätzlichen Beobachtungen existieren verschiedene Theorien über das Zustandekommen des charakteristischen radiologischen Erscheinungsbildes der Inselzelltumoren: zunächst Anfärbung feiner normalgebauter arterieller Gefäße in der spärarteriellen Phase, dann Übergang in einen gut abgegrenzten homogenen Schatten, der über die Kapillarchase hinaus oft bis in die portovenöse Phase nachweisbar ist.

Nach BUONOCORE kommt es, infolge Kompression der abführenden Gefäße durch den gefäßarmen Tumor, zu einer längeren Verweildauer des KM im Adenom, während die zweite Theorie den verlangsamten Blutzufluß in den dilatierten Sinusoiden der Geschwulste als Voraussetzung für die Entstehung des radiologischen "blushs" ansieht (18, 36, 75).

Einen weiteren Gesichtspunkt von entscheidender Bedeutung für ihre radiologische Darstellbarkeit stellt die Größe der Inselzelltumoren dar. Während die Bedeutung von Größenangaben bislang nur darin lag, ein Maß für die untere Grenze der Tumordarstellbarkeit zu geben - nach allgemeiner Auffassung haben mikroskopisch kleine Veränderungen wie Mikroadenomatosen und Inselhyperplasien keine Chance angiographisch erfaßt zu werden - (161 a, 161), konnte ROBINS kürzlich nachweisen, daß eine eindeutige, positive Korrelation zwischen Tumorgröße und Häufigkeit des angiographischen Nachweises besteht (130).

Besonders günstige Bedingungen für eine angiographische Erfassung bestehen nach ROBINS, wenn sich die beiden Faktoren Größe und Gefäßreichtum addieren; d.h. am leichtesten sind große gut vaskularisierte Tumoren nachzuweisen, während kleine und gefäßarme Geschwulste der Darstellung am ehesten entgehen. Die untere Grenze der Darstellbarkeit liegt nach seinen Erfahrungen selbst für extrem vaskularisierte Geschwulste bei einem Durchmesser von 0,35 cm (130).

Als weiterer Faktor beeinflußt die Lage des Inselzelltumors im Pankreas die Erfolgschancen eines angiographischen Lokalisationsversuches (140, 10, 130, 123). Am leichtesten entgehen dabei kleine Tumoren im Schwanzbereich der radiologischen Entdeckung (10, 130). Überhaupt sind Tumoren, die an den äußeren Enden des Pankreas, also im Kopf- und Halsbereich gelegen sind, sehr schwierig nachzuweisen (140). Durch Überlagerungseffekte mit Gefäßen der Nachbarorgane -in diesem Fall Milz und Duodenum- kann ein Tumorschatten oder eine Verlagerung von Pankreasgefäßen durch die Geschwulst verdeckt werden (140).

Die hier skizzierte Problematik scheint auch die Erfahrungen in unserem Krankengut zu unterstreichen. Immerhin wurden drei angiographisch nicht lokalisierte Tumoren im Kopfbereich und vier im Schwanzbereich gefunden. Nur einmal entgingen im Corpusbereich lokalisierte Adenome dem radiologischen Nachweis. Darüber hinaus lagen all diese Adenome mit einer Ausnahme in einer angiographisch erfaßbaren Größenordnung. Unbeantwortet bleibt allerdings die Frage, inwieweit diese negativen Resultate durch den Vaskularisierungsgrad der Adenome bedingt waren, da dieser Fragestellung bei der histologischen Untersuchung keine besondere Aufmerksamkeit gewidmet wurde. Auf die Bedeutung technischer Parameter für den Erfolg der Methode sei hier nur hingewiesen. Genauere Informationen zu dieser Fragestellung geben folgende Berichte: 161a, 161, 27 und 92. Da das angiographische Erscheinungsbild dieser Tumoren zwar sehr charakteristisch, aber keineswegs pathologisch ist, kommt es bei dieser Technik neben falsch negativen auch zu falsch positiven Angiographien (27, 92, 10, 130, 79). Anlaß zur radiologischen Verwechslung mit einem Inselzelladenom können eine ganze Reihe von Strukturen geben, die sowohl innerhalb wie außerhalb des Pankreas lokalisiert sein können. Auch verschiedene Fehler im technischen Vorgehen können zu einer falsch positiven Diagnose führen.

Die nachstehende Tabelle 4 gibt einen Überblick über die in der Literatur angeführten Gründe, die zur fälschlichen Diagnose eines Inselzelladenoms führten:

Tabelle 4

Radiologische Fehldiagnose
Inselzelltumor

Strukturen im Pankreas	Strukturen außerhalb des Pankreas	technische Fehler
Hämangiom (27, 67)	entzündete Darmschlingen im Oberbauch(36)	KM-akkumulation bei superselektiver Darstellung (27, 10)
Metastasen (27)	kontrahierte Mukosa von Duodenum, Magen (56)	Nebenniere bei KM-injektion in A.phrenica (27)
Entzündung (79)	in Pankreaskopf perforierte Duodenalulcera (27) I	Schwankungen der angiographischen Darstellung im Normbereich (36) II
Entzündung im Excisionsbett eines Tumors (130)	Nebenniere (10, 27, 79) II	
Nebenniere im Pankreasgewebe (92)	hypertrophierte Lymphknoten (130, 79)	

Die römischen Zahlen geben die Anzahl der eigenen Fälle an.

Betrachtet man die Vielzahl und Vielschichtigkeit der Gründe, die zur falschen radiologischen Diagnose eines Insuloms führen können, so erscheint der in der Literatur angegebene Anteil von 4 - 5% bzw. 8 % falsch positiver Diagnosen recht gering (140, 92). Eigentlich nur in DEUTSCH'S Studie über 20 angiographische Befunde findet sich mit 4 falsch positiven Diagnosen und weiteren 4 Befunden, die sehr dem radiologischen Erscheinungsbild der Inselzelltumoren glichen, ein Hinweis auf eine quantitative Bedeutung falsch positiver Befunde (27).

Auch in unserem Krankengut liegt der Anteil falsch positiver Ergebnisse mit 5 von 13 Pankreasangiographien außergewöhnlich hoch. Sieht man einmal von dem faßbaren Substrat dieser Fehl-diagnose, wie es in vorstehender Tabelle zusammengefaßt ist (römische Zahlen bedeuten Anzahl der eigenen Fälle), ab, dann scheint zumindest bei den nicht ganz charakteristischen radiologischen Befunden die Suggestionwirkung der klinischen Angaben (36) in einem nicht unwesentlichen Maß an diesen Ergebnissen beteiligt zu sein.

Eine Gefahr stellen diese falsch positiven angiographischen Befunde allerdings erst dann dar, wenn sie Ergebnisse der radiologischen Untersuchungen nicht ausschließlich der Tumorlokalisation sondern auch der Tumordiagnostik dienen. Dieses Vorgehen wird zwar von einigen Autoren empfohlen (4) - beim V-M-S soll die Diagnose sogar erst nach der Angiographie gestellt werden können (4)- hat sich aber nach den hier gesammelten Erfahrungen nicht bewährt.

Bei der Patientin K.M. wurde die Indikation zur Laparatomie unter der Verdachtsdiagnose eines Verner-Morrison-Syndroms vorwiegend aufgrund der angiographischen Befunde gestellt.

Weder die chirurgische Exploration noch die histologische Untersuchung des unter der Annahme einer Inselzellhyperplasie teilresezierten Pankreas ergaben einen Hinweis auf pathologische Veränderungen des Inselzellsystems.

Aber selbst bei gesicherter Diagnose ist es nach unseren Erfahrungen nicht möglich, das operative Vorgehen nach dem radiologischen Befund auszurichten:

Beimmerhin drei unserer Patienten bestanden deutliche Diskrepanzen zwischen dem radiologischen Befund und der tatsächlichen Lokalisation der Adenome (B.G., H.B., K.C.).

Auch die bei jedem nicht absolut genauen Verfahren eigentlich selbstverständliche Einschränkung, daß negative Befunde das Vorliegen eines Adenoms nicht ausschließen können, bestätigen die an unseren Patienten gewonnenen Erfahrungen. In drei Fällen - die Patienten mit falsch positiven Angiogrammen, bei denen der tatsächliche Tumor radiologisch nicht dargestellt war, ausgeschlossen - waren trotz vorhandener Adenome die Ergebnisse der selektiven Angiographie unauffällig.

Angesichts der Vielzahl negativer Aspekte und der geringen Erfolgsquote der selektiven Angiographie, wie sie sich in den hier gemachten Erfahrungen zeigen, stellt sich ernsthaft die Frage nach Nutzen und Sinn der klinischen Anwendung dieses Verfahrens.

Natürlich erlaubt die an 14 Patienten gesammelten Erfahrungen kein abschließendes Urteil über diese Methode. Entsprechend der allgemein vertretenen Auffassung stellt der Verdacht auf das Vorliegen eines Inselzelltumors auch weiterhin eine eindeutige Indikation zur Coeliacographie dar. Dafür spricht auch, daß die Komplikationsrate bei diesem Verfahren - nach eigenen Erfahrungen und der Mehrzahl der in der Literatur erschienenen Berichte - recht gering ist (1). Beweiskraft im Sinn der Tumordiagnostik kommt den angiographischen Befunden nach dem vorstehend Gesagten allerdings kaum zu. Sie sollten in allererster Linie, wenn nicht gar ausschließlich, der Tumorklassifikation dienen (98, 34). Daneben erscheint es notwendig, strenge Kriterien bei der Bewertung der radiologischen Befunde anzulegen (27, 130). Vor allem bei der Interpretation verdächtiger KM-Anreicherungen außerhalb des Pankreasschattens sollte berücksichtigt werden, daß nur 1-3,5% der Inselzelladenome ektopisch lokalisiert sind und davon wieder nur ein Teil durch die bei der selektiven Angiographie des Pankreas dargestellten Arterien versorgt wird (112, 126, 78).

Bei gegebenem Anlaß - und hier steht vor allem die Frage nach einem V-M-S - kann es in einem solchen Fall nötig werden, die radiologische Diagnose eines Insuloms durch eine ganze Reihe von zusätzlichen Untersuchungen (Milzszintigraphie zum Ausschluß einer Nebenniere, Lymphographie zum Ausschluß hypertrophierter Lymphknoten etc.) abzusichern.

XI THERAPIE DES ORGANISCHEN HYPERINSULINISMUS

Nach wie vor stellt -nach nahezu einhelliger Meinung der Untersucher- der organische Hyperinsulinismus eine klare Indikation zur chirurgischen Intervention dar (149, 112, 90, 124, 73, 78, 133, 14),

Die Operation ist die einzig kurative Behandlungsform bei lokalisierten Inselzelltumoren des Pankreas (112, 73, 161a, 44). Sie machen runde 90% des gesamten Krankengutes aus (88% nach 71, 89% nach 90).

Ist die Diagnose zweifelsfrei gestellt, sollte die Operation nicht hinausgezögert werden (112, 140). Zu groß ist die Gefahr, daß sich durch wiederholte hypoglykämische Anfälle bleibende cerebrale Schäden entwickeln. Auch die häufig beobachtete Fettsucht dieser Patienten nimmt in der Regel noch zu und mit ihr die technischen Schwierigkeiten bei der Operation wie das Risiko postoperativer Komplikationen (112, 90, 140, 44). Aufgrund dieser Überlegungen wird in der hiesigen Klinik, sobald mit laborchemischen Methoden die Diagnose gesichert erscheint, innerhalb kurzer Zeit die Operation durchgeführt. Dabei ist es gleichgültig, ob ein Tumor radiologisch nachweisbar ist oder nicht.

Von 1967 bis 1974 wurden in der chirurgischen Klinik der Universität Mainz 9 Patienten unter der präoperativen Diagnose organischer Hyperinsulinismus operiert. Bei 7 dieser 9 Patienten war der Tumor intraoperativ entweder tast- oder sichtbar. Es handelte sich dabei um 6 Adenome und 1 Inselzellkarzinom, das Metastasen in die Leber gesetzt hatte. Bei den 2 anderen Patienten lag einmal ein occultes Adenom im Schwanzbereich vor, im zweiten Falle handelte es sich um eine Hyperplasie des Inselzellsystems.

Lokalisation:

Von den solitären Adenomen fanden sich jeweils 2 im Kopf, im Corpus und im Schwanz der Bauchspeicheldrüse. Das Inselzellkarzinom hatte seinen Ausgang vom Schwanzgewebe genommen und in den Pankreaskopf metastasiert.

Therapie:

5 Adenome konnten durch einfache Enukleation entfernt werden. Ein weiteres wurde durch Schwanzresektion -in diesem Falle machte die Größe der Geschwulst dieses Vorgehen nötig- erfaßt, ein anderes durch partielle linksseitige Pankreatektomie unter der Annahme eines occulten Tumors. Das Carcinom erforderte eine linksseitige partielle Pankreatomie, eine Pankreaskopfresektion und die Totalresektion des linken Leberlappens. Bei dem Patienten mit Inselzellhyperplasie wurde, unter der Annahme eines occulten Adenoms, eine partielle Linksresektion unter Anwendung der "Salamitechnik" durchgeführt.

Komplikationen und Ergebnisse:

Alle Patienten überlebten die Operation. Als postoperative Komplikationen wurden in zwei Fällen Pankreatitiden beobachtet, in zwei weiteren Fällen kam es zur Ausbildung von Pankreasfisteln. Eine Subclaviathrombose entwickelte sich bei der Patientin mit Inselzell-Ca. Die postoperativen BZ-Werte waren nur bei einer Patientin sofort normal, bei einer anderen fanden sich kurzzeitig hypoglykämische Werte. Bei den restlichen 7 Patienten waren die BZ-Werte postoperativ vorübergehend erhöht, machten aber nur bei 3 Patienten vorübergehende Insulingaben notwendig.

Durch den Eingriff wurden alle Patienten mit solitären Adenomen von ihren Anfällen befreit. Bei der Patientin mit Inselzell-Ca ließ sich durch die Operation eine halbjährige Anfallsfreiheit erzielen. Bei dem Patienten mit histologisch verifizierter Inselzellhyperplasie traten etwa 1/2 Jahr nach der Operation erneut Anfälle auf, deren hypoglykämischer Charakter fraglich erschien.

Operationsvorbereitung

Eine Gewichtsreduktion der häufig recht adipösen Patienten, läßt sich wegen des damit verbundenen Zeitaufwandes und der erhöhten Gefahr hypoglykämischer Anfälle präoperativ im allgemeinen nicht durchführen (140, 77).

Therapeutische Hauptaufgabe in der präoperativen Betreuung des Patienten ist die Aufrechterhaltung eines normoglykämischen BZ-Spiegels. Dies wird im allgemeinen schon durch Verabreichung einer

eiweiß- und fettreichen, aber kohlenhydratarmen Diät erreicht (140, 108, 126). Der Tageskalorienbedarf sollte in Form häufiger, kleiner Mahlzeiten zugeführt werden, wobei die Kohlenhydrate (KH) in möglichst schwer resorbierbarer Form anzubieten sind.

Der richtigen Wahl des KH-Anteils kommt eine große Bedeutung zu, da eine zu starke Reduktion der KH die Insulinempfindlichkeit des Organismus erhöht, während KH in größeren Mengen selbst die Insulinsekretion stimuliert (108).

Lassen sich mit einer Diät allein die Anfälle nicht vollkommen unterbinden, wird gelegentlich die zusätzliche Gabe von Diazoxid empfohlen (126, 107). Als weiterer Vorteil dieses Vorgehens wird angeführt, daß das Wissen um eine wirksame medikamentöse Therapie die Entscheidung des Chirurgen bei der Wahl des Op-Verfahrens bei occuluten Tumoren erleichtern kann (77, 107, 74).

Eine präoperative Diazoxidtherapie wurde nur bei zweien unserer Patienten versucht (K.L., R.E.). Im allgemeinen konnte in unserem Krankengut auf differenzierte therapeutische Maßnahmen in der präoperativen Periode verzichtet werden, da sich die Patienten unter stationärer Kontrolle befanden und jeder hypoglykämische Anfall durch sofortige Glucosezufuhr zu durchbrechen war.

Auch auf die präoperative ACTH oder Corticosteroidanwendung, die zur Vermeidung einer idiopathischen Hyperthermie (s.u.) empfohlen wird, wurde in der hiesigen Klinik verzichtet (126).

Operation:

Mit Einleitung der Narkose sollte eine Glucoseinfusion angelegt werden und auch die BZ-Werte sollten während des Eingriffes überwacht werden. Beide Maßnahmen, die auch von anderen empfohlen werden (140, 77), dienen in erster Linie dem Schutz des Patienten vor hypoglykämischen BZ-Spiegeln während der Operation.

Sobald ein Zugang zur Bauchspeicheldrüse geschaffen ist -Oberbauchquerschnitt, Oberbauchmedianschnitt und linksseitiger Rippenbogenrandschnitt sind hierbei gleichwertige Verfahren- ist es notwendig, das Organ in seiner ganzen Ausdehnung darzustellen.

Dies geschieht in der Regel durch Spaltung des Lig.Gastrocolicum und Hochschlagen des Magens (164, 75).

Findet sich jetzt noch kein Tumor -nach DE PEYTERS'S Meinung ist er zu diesem Zeitpunkt nur in annähernd 40 % der Fälle tast- oder sichtbar (126)- muß das gesamte Pankreas mobilisiert und untersucht werden (112, 90, 103, 75, 44, 126, 83, 84). Eine Reihe von Autoren empfehlen dieses Vorgehen angesichts der Möglichkeit multipler Adenome, die immerhin in 5,3 - 14 % der Fälle gefunden werden (90, 112), auch dann, wenn es gelingt sofort einen Tumor zu lokalisieren (90, 126).

Um ektopische Insulinome auszuschließen, deren Häufigkeit mit 1,5-3,3 % angegeben wird (147, 112), ist eine sorgfältige Inspektion der Umgebung notwendig (84).

Die Mobilisation des Pankreaskopfes erfolgt mittels Kocher-Manoeuvre, das übrige Pankreas wird durch breite Eröffnung der Bursa omentalis nach Spaltung des Peritoneums am unteren Pankreasrand dargestellt (126, 84).

Findet sich nach sorgfältiger bimanueller Palpation des gesamten Pankreas immer noch kein Tumor, empfehlen einige Autoren zunächst eine Duodenotomie auszuführen (75,44), da ektopische Insulinome am häufigsten im Duodenum gefunden werden (112, 44). Da in der gesamten englischsprachigen Literatur nur 5 im Duodenum lokalisierte Insulinome angeführt sind, erscheint der Nutzen dieses Vorgehens fraglich (44). Als zusätzliche Möglichkeit der intraoperativen Insulinomlokalisation haben KEAVENY et al. die Vitalanfärbung von Geschwulstgewebe mit toluidine -blue- 0 angegeben (76). Die z.Zt. vorliegenden Erfahrungen genügen allerdings nicht, das Verfahren sicher zu beurteilen.

Vorgehen bei nicht lokalisierbaren Läsionen:

Gelingt es mit all den vorbeschriebenen Maßnahmen nicht, einen Tumor zu lokalisieren, muß der weitere Verlauf der Operation -bei gesicherter präoperativer Diagnose- unter der Annahme eines "occulten Insulinoms" geplant und durchgeführt werden.

Mit der Möglichkeit occulter Insulinome ist etwa in 14 % (112) bis

24,5 % (147) der Fälle zu rechnen. Während die Insulinome in ihrer Gesamtheit mit nahezu gleicher Häufigkeit in allen Teilen des Pankreas zu finden sind (112, 44, 147), sind nach neueren Statistiken 53% (44)- 54% (147) der occulten Tumoren im Pankreaskopf lokalisiert. Aufgrund dieser Tatsache wird von einigen Autoren in dieser Situation eine teilweise Duodenopankreatektomie durchgeführt, wobei sie, um eine exo- und endokrine Insuffizienz zu vermeiden, den Pankreasschwanz belassen (45,111).

Da auf diese Art aber nur 53% der Tumoren entfernt wurden und das Verfahren zusätzlich mit einer Operationsmortalität von 10% (44) - 12% (124) belastet ist, wird es von der hiesigen Klinik und auch anderen abgelehnt(44, 147).

Daneben wurde empfohlen, wenn bei occulten Tumoren die Wirksamkeit einer Diazoxidtherapie präoperativ erwiesen ist, nicht blind zu resezieren, sondern unter der Annahme eines weiteren Tumorwachstums nach ein bis zwei Jahren zu relaparatomieren (107).

Gegen dieses Vorgehen spricht allerdings eine Vielzahl von Argumenten:

- 1) Insulinome haben kein konstantes, regelmäßiges Wachstum. Es bestehen keinerlei feste Beziehungen zwischender Symptomatik und Größe des Insulinoms (147).
- 2) Bei der zweiten Operation können nur 35 % der occulten Tumore lokalisiert werden. Alle anderen Geschwulste werden entweder nie oder nach Blindresektion entdeckt (147).
- 3) Das Belassen eines occulten malignen Tumors für den oben beschriebenen Zeitraum hätte katastrophale Folgen.
- 4) Eine Diazoxidtherapie hat z.T. gravierende Nebenwirkungen.

Angesichts der offensichtlichen Nachteile der vorbeschriebenen Methoden hat sich die blinde, partielle linksseitige Pankreatektomie bei occulten Insulinomen zu einem von der Mehrheit der Autoren empfohlenen Standardverfahren entwickelt (112, 90, 103, 75, 140, 124, 126, 44, 84, 147).

Als primäre Maßnahme wird entweder eine blinde 75 - 85 % Resektion (103, 126, 44) oder eine schrittweise links-rechts Resektion unter Anwendung multipler Capsulotomien ("Salamitechnik" (84)), wie sie

auch in der hiesigen Klinik ausgeübt wird, durchgeführt (75, 63, 84, 147). Findet sich bei der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung kein Tumorgewebe, sollte die Operation nach unserer und anderer Meinung (103, 75, 84) auf eine subtotale Resektion, die etwa (bis zu) 90 - 95% des Organs betrifft, ausgedehnt werden (126, 44). Bei diesem Vorgehen dürften etwa 85 - 90% der occuluten Tumoren erfaßt werden (44).

Die Gefahr einer exokrinen und endokrinen Insuffizienz des Organs nach diesen ausgedehnten Eingriffen ist insgesamt gering, da noch 20% des verbliebenden Gewebes beide Funktionen in ausreichendem Maße garantieren (75, 125). Eine totale Pankreatektomie als Ersteingriff bei occuluten Insulinomen wird, wegen des erhöhten Risikos für den Patienten und der nachfolgenden Organinsuffizienz, von der Mehrheit der Autoren abgelehnt (112, 75, 126, 44).

Intraoperative BZ-Bestimmungen:

Neben der Schnellschnittuntersuchung wurde als weitere Möglichkeit zur Kontrolle der vollständigen Entfernung von autonom insulinproduzierendem Gewebe, die intraoperative BZ-Bestimmung empfohlen (103, 164, 75, 74, 147, 8, 41, 44, 140). Die Bestimmungen können mit jeder ausreichend genauen BZ-Bestimmungsmethode erfolgen(8).

Der vollständigen Entfernung des Tumorgewebes folgt i.A. innerhalb von 30 Min. -entsprechend dem 2% Wirkungsverlust des Insulins in der Minute- ein deutlicher Anstieg des BZ-Spiegels, der zwischen 30-40 mg% liegt (63, 8, 41). Konstant niedrige BZ-Werte noch zwei Stunden nach der Operation werden als Beweis für zurückgelassenes autonom insulinproduzierendes Gewebe angesehen (63). Allerdings ist auch diese häufig propagierte Methode mit einer merkbaren Fehlerquote belastet (126, 63). Vor allem scheinen die intraoperativen BZ-Anstiege nicht die Aussagekraft zu besitzen, die ihnen zugeschrieben wurde. So fanden HARRISON et al. in 5 Fällen von erwiesenermaßen zurückgelassenem sezernierendem Tumorgewebe die gleichen BZ-Anstiege wie nach der Entfernung von 17 solitären Adenomen (63). Dieses Phänomen wird verständlich, wenn man berücksichtigt, daß auch im Verlauf von anderen Operationen Hyperglykämien auftreten. Sie präsentieren sich als Folge einer komplexen Störung des Glucosemetabolismus mit verminderter Glucoseutilisation bei unterdrückter Insulin-

sekretion und gleichzeitig erhöhten Plasmacortisol- und Katecholaminspiegeln(166). Dabei ist das Ausmaß der Störung i.A. der Schwere des Eingriffes korreliert (166). Aus diesen Gründen messen wir der intraoperativen BZ-Bestimmung keine große Bedeutung bei. Ihre Hauptaufgabe liegt in der frühzeitigen Entdeckung einer den Patienten bedrohenden Hyperglykämie (s.o.). Die äußerst wirtschaftliche Bestimmung mittels Dextrostix-Stäbchen ist für diesen Zweck hinreichend genau (126).

Operationmethoden:

Das chirurgische Vorgehen bei lokalisierbaren Tumoren richtet sich nach dem intraoperativen Befund. Auch heute noch stellt die Enukleation aufgrund ihrer geringen Komplikationsrate eine bevorzugte Operationsmethode dar (112, 103, 140). Bis zu 70% der solitären Inselzelltumoren sollen sich durch Enukleation oder lokale Excision entfernen lassen (90, 107). Hauptsächlich kommen für dieses Verfahren allerdings oberflächlich sitzende Tumoren in der Größenordnung zwischen 0,5 und 5 cm in Betracht (156).

In dem hier besprochenen Krankengut konnte sie bei 5 von 7 solitären Adenomen durchgeführt werden. Alle 5 Patienten überlebten die Operation und waren von ihren Anfällen geheilt. Eine Hauptgefahr bei diesem Vorgehen besteht in der versehentlichen Eröffnung des Pankreasgangsystems mit nachfolgender Fistelbildung, wie sie bei unserem Patienten B.G. beobachtet wurde (103, 126). Die beschriebenen Heilungsquoten liegen zwischen 82-83 % (112, 90). Die Mortalität des Verfahrens liegt nach neueren Arbeiten bei 4,7 % (44). Sie unterscheidet sich damit nicht von der ebenfalls mit 4,7% angegebenen Mortalität der distalen Pankreatektomie (44).

Als Indikationen für die letzte Methode gelten:

- 1) Technische Schwierigkeiten bei der Enukleation.
- 2) Tief im Pankreasschwanz oder Körper gelegene Adenome (90).
- 3) Adenome, die eine Größe von 5 cm überschreiten (156).
- 4) Das Vorliegen multipler Adenome (90, 103).
- 5) Occulte Tumoren (103, 78).

In unserem Krankengut wurde das Verfahren insgesamt dreimal prakti-

ziert, zweimal als blinde distale Pankreatektomie bei Verdacht auf occulte Adenome, in einem Fall wegen der außergewöhnlichen Größe eines Adenoms im Schwanzbereich. Alle drei Patienten überlebten die Operation. Die totale Pankreatektomie -mit einer postoperativen Mortalität zwischen 11,7% und über 20 % (44, 69), sowie nachfolgender Insuffizienz des endokrinen und exokrinen Pankreas belastet- ist bei benignen Prozessen wohl nie als Erstoperation indiziert (90). Sie kann nötig werden, wenn nach vorausgegangener subtotaler Resektion die hypoglykämischen Anfälle fortbestehen (140, 126, 44). In unserem Krankengut war sie in keinem Fall indiziert. Bei tief im Pankreaskopfgebe verborgenen Tumoren wird von einigen Autoren eine partielle Pankreatektomie empfohlen (126). Ihr Operationsrisiko -etwa 10% Mortalität (44)- ist gegen das der in diesem Fall ebenfalls möglichen subtotalen Pankreatektomie abzuwägen. Diesem Eingriff, dessen Operationssterblichkeit mit 15,4% angegeben wird (44), folgt fast immer die Entwicklung eines Diabetes mellitus.

Vorgehen bei metastasierenden Inselzellcarcinomen:

Ein besonderes therapeutisches Problem stellen die metastasierenden Inselzelltumoren dar.

Mit jeweils 16% zu gleichen Teilen im Kopf und Körper der Bauchspeicheldrüse lokalisiert, findet sich ihre überwiegende Mehrheit (45%) im Pankreasschwanzgewebe. 10% dieser Tumoren entstehen gleichzeitig an verschiedenen Stellen des Pankreas. Ihre bevorzugten Metastasierungsgebiete sind Leber (93-100%) und peripankreatische Lymphknoten. Fernmetastasen sind eine extreme Seltenheit (16). Obgleich sie bei ihrer Entdeckung in der Regel einer Totalresektion nicht mehr zugänglich sind, sprechen sich doch eine Vielzahl von Untersuchern für ein aktives chirurgisches Vorgehen aus (164, 75, 129, 78, 126, 84, 156). Ihr Ziel ist es, durch den Eingriff Tumor und Metastasen -die in mindestens der Hälfte der Fälle Insulin enthalten (109)- soweit als möglich zu entfernen, um durch eine Reduktion des autonom insulinsezernierenden Gewebes eine Verbesserung der therapeutischen Situation zu erzielen (164, 75, 129, 78, 126).

Wie berechtigt dieses Vorgehen ist, dokumentiert der Fall der Patientin W.G. (s.Kasuistik). Bei ihr führte eine nach Versagen der Streptozotocintherapie durchgeführte Resektion des Tumorgewebes im Pankreas und der Metastasen im linken Leberlappen zu einer beschwerdefreien Periode von einem halben Jahr.

Auch nach den in der hiesigen Klinik gesammelten Erfahrungen mit einem hormonal stummen Inselzellcarcinom, scheint das biologisch relativ gutartige Verhalten dieser Geschwulste, metastasenreduzierende Eingriffe, in Verbindung und in Ergänzung zu einer adäquaten medikamentösen Therapie, zu begünstigen (Patient H.I. (s. Kasuistik)). Heilungen allerdings sind bei diesen Tumoren angesichts ihrer Malignitätsdefinition, die an das Vorliegen von Metastasen gebunden ist nicht zu erwarten (s.o.).

Die operative Heilungsquote des organischen Hyperinsulinismus liegt bei Auswertung größerer Kollektive zwischen 78 (90) und 84 % (112). Die Operationsmortalität, die bis 1958 insgesamt 8,2% (112) betrug, lag von 1958 bis 1971 im amerikanischen Sprachraum bei 5,3% (44). Dabei war gerade in den letzten Jahren eine deutliche Abnahme der Sterblichkeit zu verzeichnen, so daß wir, wie auch andere, praktisch keine operative Mortalität registrierten (90, 140, 125). In unserem Krankengut wurden alle Patienten mit solitären Tumoren durch den Ersteinriff geheilt. Bei der Patientin mit metastasierendem Inselzell-Ca konnte durch die Operation eine halbjährige Beschwerdefreiheit erzielt werden.

Komplikationen:

Operationen an der Bauchspeicheldrüse sind mit einer hohen Quote von postoperativen Komplikationen belastet (75), die bis zu 55 % der Operierten betreffen sollen (140).

Die Spielbreite der Komplikationen reicht von lokalen Schwierigkeiten wie Pankreatitis, Fistel oder/und Cystenbildung und Wundinfektion bis zu Lungenentzündungen und Thrombosen mit nachfolgenden Lungenembolien (112, 75, 140, 124). Postoperative Probleme dieser Art traten bei 5 von 9 operierten Patienten auf. In zwei Fällen

folgte der Enukleation von tief im Pankreas lokalisierten Adenomen eine Pankreatitis, bei zwei weiteren Patienten entwickelten sich Pankreasfisteln. Diese Pankreasfisteln traten einmal im Gefolge einer blinden Linksresektion, das andere Mal nach der Enukleation eines tief im Kopfgewebe verborgenen Adenoms auf. In dem Fall des metastasierenden Inselzellcarcinoms kam es zur Ausbildung einer Subclaviathrombose.

Neben diesen häufig beobachteten Komplikationen, die unser Krankengut widerspiegelt, wird in der Weltliteratur auch die seltene postoperative idiopathische Hyperthermie beschrieben (112). Sie tritt mit Temperaturen um 41°C auf und hat eine sehr schlechte Prognose (112, 126). Während auch nur selten mit einer exokrinen Insuffizienz des Organs zu rechnen ist, wenn mindestens 20% des Pankreas (nach der Operation) erhalten bleiben (140, 125), kommt es fast regelmäßig nach der Operation zu Irregularitäten des BZ-Spiegels. Es handelt sich dabei vorwiegend um transitorische Hyperglykämien, die kaum länger als eine Woche andauern (140).

In dem hier besprochenen Patientenkollektiv fanden sich erhöhte BZ-Werte nur bei 6 von 9 Patienten, wobei in drei Fällen vorübergehend Insulingaben nötig waren. In allen Fällen kehrten die erhöhten Werte nach längstens 5 Tagen in den Normbereich zurück, eine diabetische Stoffwechsellage blieb in keinem Fall bestehen.

Als mögliche Erklärung für dieses BZ-Verhalten bietet sich an, daß die durch eine inadäquate Insulinsekretion supprimierten normalen β -Zellen eine gewisse Zeit brauchen, um ihre Funktion wieder in vollem Maße zu erfüllen (109).

Schwerer deutbar sind die nach vollständiger Insulinomentfernung auftretenden hypoglykämischen BZ-Werte, wie sie bei der Patientin W.M. registriert wurden. Hier liegt möglicherweise ein "rebound phänomen" vor: Die Aufhebung einer länger dauernden Suppression hormonal aktiven Gewebes wird mit überschießender Insulinsekretion beantwortet.

Als Spätschäden nach Krankheit und Operation werden in der Literatur hauptsächlich Hirnschäden und Wessensveränderungen, wie sie

auch in unserem Krankengut zu beobachten waren, sowie die Entwicklung eines Diabetes mellitus angegeben (95, 31). Die Zahl der nachuntersuchten Patienten ist aber zu gering, um verbindliche Aussagen über die Häufigkeit dieser Komplikationen machen zu können. Die von MARKOWITZ et al beobachtete Häufung von gastrointestinalen Blutungen fand in der übrigen Literatur keine Bestätigung(95).

In dem hier besprochenen Krankengut konnten Nachuntersuchungen nicht durchgeführt werden.

Medikamentöse Therapie:

Neben der geschilderten operativen Therapie besteht -ergänzend oder alternativ- die Möglichkeit einer medikamentösen Behandlung des organischen Hyperinsulinsimus. Ihre Indikationen sind:

- 1) Operationsvorbereitung
- 2) allgemeine Operationskontraindikation oder Ablehnung der Operation durch den Patienten
- 3) Weiterbestehen der Symptomatik nach der Operation (bei occulten Insulinomen oder Inselzellhyperplasie)
- 4) metastasierende Inselzellkarzinome

Von den beiden Medikamenten, die sich bislang in der Therapie bewährt haben, -Diazoxid und Streptozotocin- kann das erste unter allen genannten Indikationen eingesetzt werden, während die Verwendung von Streptozotocin im allgemeinen auf die metastasierenden Inselzellkarzinome beschränkt bleibt (82, 16a). Die therapeutischen Angriffspunkte beider Medikamente sind verschieden. Während Diazoxid eine vorwiegend symptomatische Wirkung durch eine Verminderung der Insulinsekretion besitzt, gelingt es mit Streptozotocin die hypoglykämische Symptomatik zu beherrschen und eine messbare Verkleinerung des Tumorgewebes zu erzielen (47, 16a). Dieser letzte antitumorale Effekt führt auch zum Einsatz des Streptozotocin bei hormonalstummen Inselzellkarzinomen, wie im Fall unserer Patientin H.I..

Die Anwendung beider Medikamente wird durch ihre häufigen und z.T. schwerwiegenden Nebenwirkungen begrenzt. Bei der Substanz Diazoxid stehen Hirsutismus, Ödeme, Tachykardie aber auch Leukopenien und Thrombozytopenien im Vordergrund (82). Übelkeit und Erbrechen treten bei fast allen mit Streptozotocin behandelten Patienten als akute Nebenwirkung auf. In 65% bzw. 67% der Fälle werden mitunter schwerste renotoxische und hepatotoxische Effekte beobachtet. Die Wirkung auf das hämatopoietische System sind mit 20% deutlich seltener und ihrer Natur nach leichter (16 a).

Trotz der Vielzahl möglicher Nebenwirkungen rechtfertigen die erzielten therapeutischen Erfolge den Einsatz beider Medikamente. Bei sorgfältiger Überwachung gelingt es mit Diazoxid, die Symptome des organischen Hyperinsulinismus über Jahre zu kontrollieren und den Patienten ein relativ beschwerdefreies Leben zu ermöglichen (82). Ähnlich positiv sind die Ergebnisse der Streptozotocintherapie. Bei den ca. 60% der Patienten mit Inselzellkarzinom, die auf eine Behandlung mit Streptozotocin ansprachen, verdoppelten sich die Überlebenszeiten im Vergleich zu den Patienten, bei denen ein Behandlungsversuch wirkungslos geblieben war (16 a). Auch wir sahen bei zwei Patienten unseres Krankenguts, die mit Streptozotocin behandelt wurden -es handelte sich um ein malignes Insulinom (W.G.) und ein hormoninaktives Inselzellkarzinom (H.I.)- gute Remissionen unter der Therapie.

Neben den besprochenen Substanzen wurde zur Kontrolle der Hypoglykämien die Anwendung von Chlorpromazin und Diphenylhydantoin empfohlen (80, 87). Die bisher vorliegenden Erfahrungen erlauben noch keine abschließende Bewertung ihrer Wirksamkeit.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden die in der chirurgischen Universitätsklinik Mainz zwischen 1967 und 1974 an 9 Patienten, die unter der Diagnose organischer Hyperinsulinismus operiert wurden, gesammelten Erfahrungen mit den Angaben der Weltliteratur zu diesem Krankheitsbild verglichen und gemeinsam ausgewertet.

Zusätzlich wurden, um die Frage nach der Aussagekraft radiologischer Untersuchungsmethoden abzuklären, die Befunde von 5 weiteren Patienten, die unter der klinischen Diagnose eines Inselzelltumors untersucht und operiert wurden, in die Diskussion miteinbezogen.

Die Ergebnisse der Arbeit werden im folgenden zusammengefaßt:

- 1) Insulinome haben ein vielschichtiges und äußerst buntes Symptombild, das häufig zur Annahme eines neurologischen oder psychiatrischen Krankheitsbildes führt. Die Verdachtsdiagnose wird oft erst nach mehreren Krankenhausaufenthalten anhand auffälliger BZ-Werte gestellt.
- 2) Um die Verdachtsdiagnose organischer Hyperinsulinismus zu sichern, bedarf es leistungsfähiger Speziallaboratorien, in denen auch Seruminsulinbestimmungen durchgeführt werden können. Keiner der vielen in die Insulindiagnostik eingeführten Tests besitzt eine ausreichende Spezifität, um durch seinen Ausfall alleine die Diagnose zu sichern. Die Abgrenzung des organischen Hyperinsulinismus von der idiopathischen infantilen Hypoglykämie, bzw. von den unter diesem Sammelbegriff zusammengefaßten Krankheitsbildern, ist mit den derzeit verfügbaren Methoden nicht sicher möglich.
- 3) Radiologische Verfahren besitzen in der Diagnostik der Insulinome und anderer Inselzelltumoren nur eine beschränkte Aussagekraft. Auf die Pankreasszintigraphie kann wegen ihrer geringen Genauigkeit verzichtet werden.

Die angiographischen Verfahren sollten - wegen der Möglichkeit falsch positiver wie falsch negativer Befunde nur zur Lokalisation bei gesicherter laborchemischer Diagnose herangezogen werden.

Falsch positive Ergebnisse entstehen oft als Fehlinterpretationen radiologischer Befunde durch die Suggestivwirkung der klinischen Diagnose. Bei der Befundwertung sollte immer bedacht werden, daß ektopische Insulinome nur in etwa 1% der Fälle beobachtet werden.

- 4) Die chirurgische Entfernung des Tumors ist die Therapie der Wahl beim organischen Hyperinsulinismus. Bei jedem Eingriff sollte die gesamte Bauchspeicheldrüse mobilisiert und bimanuell palpiert werden.

Bei lokalisierbaren Adenomen sind - in Abhängigkeit von Lokalisation und Größe der Geschwulst - Enukleation oder distale Pankreatektomie möglich. Beide Eingriffe haben die gleiche Mortalität.

Bei occulten Insulinomen gilt heute die blinde 75 - 85 % linksseitige Resektion als Standardverfahren, daß durch histologische Schnellschnittuntersuchungen intraoperativ ergänzt werden sollte. Intraoperative BZ-Bestimmungen zur Kontrolle der vollständigen Entfernung des autonom insulinproduzierenden Gewebes sind mit einer merkbaren Fehlerquote belastet.

Mit Streptocotozin und Diazoxid stehen wirkungsvolle Medikamente zur konservativen Therapie des organischen Hyperinsulinismus zur Verfügung. Aufgrund ihrer zahlreichen und z.T. gravierenden Nebenwirkungen sollten sie für die Fälle, die für eine operative Behandlung nicht in Frage kommen reserviert bleiben.

X L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) ALFIDI, R.J., BHYUN, D.S., CRILE, G:
Arteriography and Hypoglycemia
Surgery, Gynecology & Obstetrics 133, 447, 1971
- 2) AMBERG J.R., ELLISON E.H., WILSON S.D.:
Roentgenographic Observations in the
Zollinger-Ellison-Syndrome
JAMA 190/3, 185, 1964
- 3) AMENDOLA, F.H.:
Islet cell tumor of the pancreas
Arch.Surg. 59, 928, 1949
- 4) AUERBUCH, R.C., KOEHLER, P.R.:
The many faces of islet cell tumors
Amer.J.Roentgenol. 119, 133, 1973
- 5) BELL, W.E., SAMAAAN, N.A., LONGDECKER, D.S.:
Hypoglycemia due to organic hyperinsulinism
in infancy
Arch.Neurol. 23/4, 330, 1970
- 6) BERTOYE, A., BOURRAT, Ch., BOLOT, J.F.:
Neuropathie amyotrophique quadridistale
par hyperinsulinisme; amélioration après exérèse
d'un adénome pancréatique langerhansien
Rev.Neurol.(Paris) 126, 220, 1972
- 7) BEYER, J., DITSCHUNEIT, H., MELANI, F.:
Die Wertigkeit verschiedener Belastungsversuche
bei der Diagnose des Insuloms
Verh.dtsch.Ges.inn.Med., 73, 1079, 1967

- 8) BISMUTH, H., LeBRAS, J.:
Le dosage per-opératoire de la glycémie dans
la chirurgie des adénome langerhansiens hypo-
glycémiant
Mem.Acad.Chir.(Paris) 98, 194, 1972
- 9) BLACKARD, W.G., GARCIA, A.R., BROWN, C.L.:
Effect of streptozotocin on qualitative aspects
of plasma insulin in a patient with a malignant
islet cell tumor
J.Clin.Endocr. 31, 215, 1970
- 10) BOIJSEN, E., SAMUELSSON, L.:
Angiographic Diagnosis of Tumors Arising
from the Pancreatic Islets
Acta Radiol.Diagn.(Stockholm) 10/3, 161, 1970
- 11) BOOKSTEIN, J.J., OBERMANN, H.A.:
Appraisal of selective angiography
in localizing islet-cell tumors of the pancreas
Radiology 86, 682, 1966
- 12) BOTTERMANN, P., SCHWARZ, K., KOLLMANSBERGER, A.:
Zur klinischen Diagnostik von Inselzelltumoren
Med.Klinik 64/11, 479, 1969
- 13) BOUDIN, G., LAURAS, A., LABET, R.:
Les Encéphalopathies des Hypoglycémies
Spontanées
World Neurology 2, 849, 1961
- 14) BREIDAHL, H.D., PRIESTLEY, J.T., RYNEARSON, E.H.:
Hyperinsulinism: Surgical aspects and results
Ann.Surg. 142/4, 698, 1955

- 15) BRETHOLZ, A., STEINER, H.:
Les insulomes, Intêrêt d'un diagnostic
morphologique précis
Virchows Arch., Abt.A.Path.Anat. 359, 49, 1973
- 16) BRODER, L.E., CARTER, S.K.:
Pancreatic islet cell carcinoma
I.Clinical features of 52 patients
Ann.Intern.Med. 79, 101, 1973
- 16a) BRODER, L.E., CARTER, S.K.:
Pancreatic islet cell carcinoma II.
Results of therapy with streptozotocin in 52 patients
Ann.Intern.Med. 79, 108, 1973
- 17) BUIST N.R.M., CAMPBELL, J.R., CASTRO, A.:
Congenital islet cell adenoma causing
hypoglycemia in a newborn
Pediatrics 47/3, 605, 1971
- 18) BUONOCORE, E., MEANEY, T.F., SKILLERN, P.G.:
Functioning pancreatic islet-cell adenoma diagnosed
preoperatively by means of splanchnic arteriography
Arch.Intern.Med. 116, 824, 1965
- 19) BÜRGI, H., RAMSEIER, E.B., FROESCH, E.R.:
"Freies" und "gebundenes" Insulin im Serum
von Patienten mit B-Inselzell-Adenom
Helv.Med.Acta 5/6, 527, 1962
- 20) CAVALLERO, C., MALANDRA, B., MOSCA, L.:
Isole pancreatiche e glucagone.
Poligrafico Belforte, Livorno 1957
- 21) CHRISTOFORIDIS, A.J., NELSON, S.W.:
Radiological Manifestations of Ulcerogenic
Tumors of the Pancreas
JAMA 198/5, 511, 1966

- 22) CLEATOR, I.G.M., THOMSON, Ch.G., SIRCUS, W.et al.:
Bio-assay evidence of abnormal secretin-like and
gastrin-like activity in tumor and blood in cases
of "choleraic diarrhea".
Gut, 11, 206, 1970
- 23) CONN, J.W., SELZER, H.S.:
Spontaneous Hypoglycaemia
Amer.J.Med. 19, 460, 1955
- 24) CRAIN, E.L., THORN, G.W.:
Functioning pancreatic islet cell adenomas
Medicine 28, 427, 1949
- 25) CUNNINGHAM, L., HAWE, Ph., EVANS, R.W.:
Islet-celled tumour of the pancreas with unusual
clinico-pathological features.
Brit.J.Surg., 39, 319, 1952
- 26) DANTA, G.:
Hypoglycemic peripheral Neuropathy
Arch.Neurol. 21, 121, 1969
- 27) DEUTSCH, V., ADAR, R., JACOB, E.T.:
Angiographie diagnosis and differential diagnosis
of islet-cell tumors.
Amer.J.Roentgen. 119, 121, 1973
- 28) DIEPGEN, P.:
Geschichte der Medizin
II.Band, 2.Hälfte , S. 58, 1955
- 29) DRAGSTEDT, L.R., CLARK, D.E.:
Pathogenesis of gastro-duodenal ulcer
Arch.Surg. 23, 336, 1942

- 30) DRAGSTEDT, L.R., MONTGOMERY M.L., ELLIS J.C.:
A new type of pancreatic fistula.
Soc.Exper.Biol.Med. 28, 109, 1930
- 31) DUNN, D.C.:
Diabetes after removal of insulin tumours of
pancreas: A long-term follow-up survey of 11 patients
Brit.Med.J., 2, 84, 1971
- 32) ELIAS, E., POLAK, J.M.:
Pancreatic cholera due to production of gastric
inhibitory polypeptide
Lancet 2/7781, 791, 1972
- 33) ELLISON, E.H., WILSON, St., D.:
The Zollinger-Ellison syndrome.Re-appraisal and
evaluation of 260 registered cases.
Ann.Surg. 160, 512, 1964
- 34) EMMRICH, J., FRERICHs, H.:
Klinische und angiographische Befunde
bei Inselzelladenomen
Röntgenfortschritte 110, 358, 1969
- 35) ENDERLIN, F.:
Endokrinologische Chirurgie in:
Allgöwer,M.: Allgemeine und spezielle Chirurgie S.278
Berlin 1972, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York
- 36) EPSTEIN, H.Y., ABRAMS, R.M., BERANBAUM,E.R.:
Angiographic Localication of Insulinomas
Ann.Surg., 169/3, 349, 1969
- 37) FAJANS, S.S., CONN, J.W.:
An Intravenous Tolbutamide Test as an Adjunct
in the Diagnosis of Functioning Islet Cell Adenoms
J.Lab.clin.Med. 54, 811, 1959

38) FAJANS, S.S., SCHNEIDER, J.M., SCHTEINGART, D.E.:
The Diagnostic Value of Sodium Tolbutamide in
Hypoglycemic States
J.Clin.Endocr. 21, 317, 1961

38a) FLANAGAN, G.C., SCHATZ, T.B., RYAN, W.G.:
Studies on Patients with islet-cell Tumor,
including the phenomenon of leucin-induced
accentuation of hypoglycemia
J.Clin.Endocr. 21, 401, 1961

39) FERNER, H.:
Das Inselzellsystem des Pankreas
Suttgart 1952, Thieme-Verlag

40) FERRIS, D.O.:
Diskussionsbeitrag zu Literatur Nr. 90 in:
Arch.Surg. 96, 772, 1968

41) FERRIS, D.O., MOLNAR, G.D., SCHNELLE, N.:
Recent advances in management of functioning
islet cell tumor
Arch.Surg. 104, 443, 1972

42) FEYRTER, F.:
Carcinoid und Carcinom
Erg.allg.Path. 29, 305, 1934

42a) FEYRTER, F.:
Über das Inselorgan des Menschen
Erg. allg. Path. 36, 3, 1943

43) FEYRTER, F.:
Über die peripheren endokrinen (parakrinen)
Drüsen des Menschen
Verlag für Med.Wissenschaft W.Maudrich, 1953

- 44) FILIPI, C.J., HIGGINS, G.A.:
Diagnosis and Management of Insulinoma
Am.J.Surg. 125, 231, 1973
- 45) FONKALSRUD, E.W., DILLEY, R.B., LONGMIRE, W.P.:
Insulin secreting tumors of the pancreas
Ann.Surg. 159, 730, 1964
- 46) FRANTZ, V.K.:
Tumors of islet cells with hyperinsulinism:
benign, malignant and questionable
Ann.Surg. 112, 161, 1940
- 47) FRERICHs, H., CREUTZFELD, C.u.W.:
Wirkungsmechanismus und Ergebnisse der
Diazoxid-Therapie bei B-Zelltumoren
14.Symposion d.Deutschen Gesellschaft f. Endokrinologie
Springer, Berlin-Heidelberg-New-York 1968, S. 146
- 48) FRERICHs H. in:
Emmrich, J.: Nuklearmedizin - Funktionsdiagnostik
Stuttgart 1971
- 49) FROESCH E.R.:
Stoffwechsel s. 21off in:
Bühlmann-Froesch Pathophysiologie
Berlin 1972
- 50) GAEDE, K., FERNER, H., KASTRUP, H.:
Über das zweite Kohlenhydratstoffwechselhormon der
Bauchspeicheldrüse (Glucagon) und seine Herkunft aus
dem A-Zellsystem.
Klin.Wschr. 28, 388, 1950

- 51) GOLDSMITH, S.J., YALOW, R.S., BERSON, S.A.:
Significance of human plasma insulin sephadex
fractions
Diabetes 18/12, 834, 1969
- 52) GORDEN, R., ROTH, J., FREYCHET, P.:
The circulating proinsulin-like components
Diabetes, 21/suppl.2, 673, 1972
- 53) GÜSSNER, W., KORTING, G.W.:
Metastasierendes Inselzellkarzinom vom A-Zelltyp
bei einem Fall von Pemphigus foliaceus mit
Diabetes renalis.
Dtsch.med.Wschr. 85, 434, 1960
- 54) GOULON, M., RAPIN, M., CHARLEUX, H.:
Diarrhée aqueuse et hypokaliémie associée à
une tumeur Langerhansienne non insulino-sécrétante
Soc.med. Hôp. (Paris), 117, 623, 1966
- 55) GRAHAM, R.R. zit. nach
Howland, G., Campbell, W.R., Maltby, E.J., Robinson, W.L.
Dysinsulinism
J.Am.M.Ass. 93, 674, 1929
- 56) GRAY, R.K., RÖSCH, J., GROLLMANN, J.H.:
Arteriography in the Diagnosis of islet-Cell Tumors
Radiologie 97, 39, 1970
- 57) GREGORY, R.A., TRACY, H.J., FRENCH, J.M. et al:
Extraction of a gastrin-like substance from a
pancreatic tumor in a case of Zollinger-Ellison syndrom
Lancet, 1, 1045, 1960
- 58) GREGORY, R.A., GROSSMANN, M.I., TRACY, H.J., BENTLEY, P.H.:
Nature of the gastric secretagogue in
Zollinger-Ellison tumors
Lancet 2, 543, 1967

- 59) GRESSNER, P., DAHLMANN, W., PRILL, A.:
Zentralnervöse neurologische Herdstörungen
bei Hypoglykämie
Med.Klin. 68, 371, 1973
- 60) GRÖZINGER, K.H.:
Klinik der endokrinen Pankreasgeschwulste
Med.Welt, 18, 2611, 1967
- 61) GUTMANN, R.A., FINK, G., SHAPIRO, J.R.:
Proinsulin and Insulin Release with a human
Insulinoma and Adjacent Nonadenomatous Pancreas
J-Clin.Endocrinol.Metab. 36, 978, 1973
- 62) HARRIS, S.:
Hyperinsulinism and dysinsulinism
J.Am.M.Ass. 83, 729, 1924
- 63) HARRISON, T.S., CHILD, C.G., FRY, W.J.:
Current Surgical Management of Functioning
Islet Cell Tumors of the Pancreas
Ann.Surg. 178/4, 485, 1973
- 64) HARTSUCK, J.M., BROOKS, J.R.:
Functioning beta islet cell tumors
Amer.J.Surg. 117/4, 541, 1969
- 65) HEGER, N., STECKENMESSER, R., SCHIRMER, H.F.:
Angiographische Diagnostik bei organischen
Hyperinsulinismus und der Tumorphypoglykämie
Langenbecks Archiv Chirurgie 329, 476, 1971
- 66) HEGER, N., BAYINDIR, S., RISTIG, W.:
Zur angiographischen Lokalisation von Inselzell-
geschwulsten des Pankreas
Med.Welt, 37, 1999, 1969

- 67) HERNANDEZ, C., HELENON, C.:
Les tumeurs pancréatiques langerhansiennes
(exploration vasculaire)
J.Radiol.Electr. 48, 339, 1967
- 68) HESS, W.:
Über ein endokrin inaktives Karzinom der
Langerhansschen Inseln
Schweiz.med.Wschr. 76, 802, 1946
- 69) HESS, W.:
Indikationen der Pankreatektomie
Dtsch.Med.Wschr., 96, 41, 1971
- 70) HIMWICH, E.H.:
zit. nach 112) s. 326
Surgical diseases of the pancreas 1960, Philadelphia
- 71) HOWARD, J.M., MOSS, H.N., RHOADS, J.E.:
Hyperinsulinism and islet cell tumors of the pancreas
Int.Abstr.Surg. 90/5, 417, 1950
- 72) HÖRTER, P., GERCKEN, G.:
Funktion und Stoffwechsel des Gehirns in situ bei
Glucosemangel
Pflügers Arch.ges.Physiol. 283, R34, 1965
- 73) IRMER, W., DAWEKE, H., WEDELL, J.:
Zur Diagnostik und Therapie der Inselzelladenome
Dtsch.Med.Wschr., 1, 1, 1969
- 74) JOHNSTON, I.D.A.:
Pancreatic Islet Beta Cell Tumors
Proc. roy.Soc.Med. 65, 849, 1972
- 75) KAVLIE, H., WHITE, T.T.:
Pancreatic islet beta cell tumors and hyperplasia
Ann.Surg. 175, 326, 1972

- 76) KEAVENY, V.T., TAWES, R., BELZER, F.O.:
A new method for intra-operative identification
of insulinomas
Brit.J.Surg. 58, 233, 1971
- 77) KHURANA R.C. et al:
Insulin and glucose patterns in control
subjects and in proved insulinoma
Amer.J.Med.Sic. 262, 115, 1971
- 78) KOCH, G.:
Inseldrüsentransplantation Diagnostik -operative Behandlung-
Ergebnisse
Münch.med.Wschr. 113/38, 1217, 1971
- 79) KOROBIKIN, M.T., PALUBINSKAS, A.J., GLICKMAN, M.G.:
Pitfalls in arteriography of islet-cell tumors
of the pancreas
Radiologie, 100/2, 319, 1971
- 80) KNOPP, R.H., SHEININ, J.C., FREINKEL, N.:
Diphenylhydantoin and an Insulin-Secreting
Islet Adenoma
Arch.Intern.Med. 130, 904, 1972
- 81) KOHNAU, J., PFEIFER, U.:
Diagnostik bei Verdacht auf organischen
Hyperinsulinismus
Fortschr.Med., 87, 615, 1969.
- 82) KOHNAU, J., MARTIN, W.:
Mehrjährige Behandlung des Hyperinsulinismus
mit Diazoxid
Dtsch.med.Wschr. 97, 1870, 1972

- 83) KÜMMERLE, F.:
Hormonaktive Tumoren und ihre chirurgische
Behandlung
Dtsch.Ärzteblatt 6, 301, 1972
- 84) KÜMMERLE, F.:
Hormonaktive Tumoren
Langenbecks Arch.Chir. 329, 451, 1971
- 85) LAGUESSE, E.:
Sur la formation des îlots de Langerhans dans
le pancreas
C.R.Soc.Biol. (Paris) 5, 1819, 1893
- 86) LAGUESSE, E.:
Sur quelques détails de structure du
Pancreas humain
C.R. Soc.Biol. (Paris), 1, 667, 1894
- 87) LAMBERT, A.E., HENQUIN, J.-C.:
Chlorpromazine in Malignant Insulinoma
Brit.Med.J. 3, 701, 1972
- 88) LANE, M.A.:
The cytological characters of the areas
of Langerhans.
Am.J.Anat. 7, 409, 1907
- 89) LANGERHANS, Paul
Dissertation, Berlin 1869
- 90) LAROCHE, G.P., FERRIS, D.O., PRIESTLEY J.T.:
Hyperinsulinism Surgical Results and management
of occult Functioning Islet cell tumors:
Review of 154 cases
Arch. Surg. 96, 763, 1968

- 91) LAURENT, J., DEBRY, G.:
zitiert nach 74)
- 92) MADSEN, B., HANSEN E.S.:
Correlation between angiographic diagnosis
and histology of pancreatic insulinomas
Brit.J.Radiol. 43/507 185, 1970
- 93) MANN, F.C., WILLIAMSON, C.S.:
The experimental production of peptic ulcer.
Ann.Surg. 77, 409, 1923
- 94) MANN, J.R., RAYNER, P.H.W., GOUREVITSCJ, A.:
Insulinoma in Childhood
Arch.Dis.Childh., 44, 435 - 442, 1969
- 95) MARKOWITZ, M.A., SLANETZ, C.A., FRANTZ, V.K.:
Functioning islet cell tumors of the pancreas:
25-year follow-up
Ann.Surg. 154, 877, 1961
- 96) MARKS, I.N., BANK, S., LOUW, J.H.:
Islet cell tumor of the pancreas with reversible
watery diarrhea and achlorhydria
Gastroenterology 52, 695, 1967
- 97) MARKS, V.:
Response to glucagon be subjects with hyperinsulinism
from islet cell tumours
Brit.Med.J. i, 1539, 1960
- 98) MARKS, V., ROSE, F.C.:
Hypoglycaemia
Oxford Blackwell 1966

99) MARKS, V., SAMOLS, E.:

Diagnostic Tests for evaluating Hypoglycemia
6 th International Diabetes Congress, Stockholm 1967

100) MARKS, V.:

Diagnosis of insulinoma
Gut, 12/10, 835, 1971

101) MATSUMO, K.K., PETER, J.B., SCHULTZE, R.G. et al :

Watery diarrhea and hypokalemia associated with
pancreatic islet cell adenoma.
Gastroenterology 50, 231, 1966

102) MAYNARD, E.P., POINT, W.A.:

Steatorrhea associated with ulcerogenic tumors of
the pancreas
Amer.J.Med.25, 456, 1958

102a) MAC CLENAHAN, W.U., NORRIS, G.W.:

Adenoma of the islands of Langerhans with
associated hypoglycemia
Am.J.Med.Sci 177, 93, 1929

103) MCGARITY, W.C. BRANTLEY, J.W.:

Surgical Approach to Insulinomas
Amer.J.Surg. 119, 705, 1970

104) MCGAVRAN, M.H., UNGER, R.H., RECENT, L. et al:

A Glucagon-secreting α -cell carcinoma of the
pancreas
New Engl.J.Med. 274, 1408, 1966

105) McKIDDIE, M.T., BUCHANAN, K.D., ABERNETHY, R.J.:

Plasma Insulin Studies in the Diagnosis of
Insulinoma
Scottish Medical Journal 14, 200, 1969

- 106) MELANI, F., RYAN, W.G., RUBENSTEIN, A.H.:
Proinsulin secretion by a pancreatic
 β -cell-adenoma
New Engl.J.Med., 283, 713, 1970
- 107) MENGOLI, L., LEQUESNE, L.P.:
Blind pancreatic resection for suspected
insulinoma: a review of the problem
Brit.J.Surg. 54, 749, 1965
- 108) MEYTHALER, F.:
Erkennung, Gefahren und Behandlung der
Hypoglykämie
Internist 6/9, 426-433, 1965
- 109) MEYTHALER, F., MÖLLER, A.:
Pancreopathia hypoglycaemica
Ärztl.Forschung, 20/7, 337-350, 1966
- 110) MICHL, J., ZBINDEN, A., HARTMANN, G.:
Zur Diagnose und Therapie der Inselzelladenome
Therapeutische Umschau, 9, 564, 1972
- 111) MILLER, D.R.:
Functioning adenomas of pancreas with
hyperinsulinism
Arch.Surg. 90, 509, 1965
- 112) MOSS, H.N., RHOADS, J.E.:
Hyperinsulinism and Islet cell tumor of the pancreas
in: Surgical diseases of the pancreas 1960,
Philadelphia, S. 327
- 113) MULDER, D.W., BASTRON, J.A., LAMBERT, E.H.:
Hyperinsulinism neuropathy
Neurologie 6, 627, 1956

- 114) MURRAY, J.S., PATON, R.R., POPE, C.E.:
Pancreatic tumor associated with flushing
and diarrhea. Report of a case.
New Engl.J.Med., 264, 436 1961
- 115) NAUDIN, G.:
les troubles psychiques au cours des
pancreatopathies
Concours médical 91, 5557, 1969
- 116) NICHOLLS, A.G.:
Simple adenoma of the Pancreas arising from an
Island of Langerhans
J.Med.R. 8, 385, 1902
- 117) NIESCHLAG, E., WOMBACHER, H., KROEGER, F.J.:
Therapie eines metastasierenden Inselzelltumors
mit Streptozotocin
Acta Endocr. 67, 405, 1971
- 118) OLSSON O.:
Angiographic diagnosis of an islet cell tumor
of the pancreas
Acta Chir. Scand. 126, 346, 1963
- 119) OTTO, H., RESCHKE, E., EWE, K.:
Arteriographischer Nachweis und operative Behandlung
eines ulcerogenen Pankreastumors
Dtsch.Med.Wschr., 10, 486, 1969
- 120) OVERZIER, C.:
Endokrine Notfallsituationen
Therapiewoche 19, 886, 1969
- 121) PAPST, K., KÜMMERLE, F., HENNEKEUSER, H.H.:
Beitrag zum Krankheitsbild des
Verner-Morrison-Syndroms
Dtsch.Med.Wschr. 94, 9, 1969

- 122) PAGLIARA, A.S., KARL, I.E., MOREY, H.:
Hypoglycemia in infancy and childhood Part II
J.Pediat. 82, 558, 1973
- 123) PASQUIE, M., JUSKIEWENSKI, S., ROCHICCILOLO, P.:
Adénomes langerhansiens hypoglycémiants
chez l'enfant
Mem.Acad.Chir. (Paris)98, 256, 1972
- 124) PEIPER, H.-J., BECKER, H.D.:
Chirurgie des Hyperinsulinismus
Chirurg 42, 111, 1971
- 125) PEIPER, H.-J., CREUTZFELD, W.:
Endokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes
Chirurg,46, 194, 1975
- 126) de PEYSTER, F.A.:
Planing the Appropriate Operations for
Islet Cell Tumors of the Pancreas
Surg.Clin. N. Amer. 50, 133, 1970
- 127) POTH, E.J., MANHOFF, L.J., deLOACH, A.W.:
The relation of pancreatic secretion to peptic ulcer
formation.
Surgery 24, 62, 1948
- 128) PRIEST, W.M., ALEXANDER, M.K.:
Islet cell tumor of the pancreas with peptic
ulceration, diarrhea and hypokalemia.
Lancet 2, 1145, 1957
- 129) RAITHEL, D., MÜHE, E., WILLITAL, G.:
Operative und konservative Behandlung des
Hyperinsulinismus
Chirurg 42, 121, 1971

- 130) ROBINS, J.M., BOOKSTEIN, J.J., OBERMANN, H.A.:
Selective Angiography in Localizing Islet-Cell
Tumors of the Pancreas
Radiology 106, 525, 1973
- 131) ROSNER, L., ELSTAD, R.:
The Neuropathy of Hypoglycemia
Neurology 14, 1, 1964
- 132) ROSS, L.J., TOMASCH, J.M.:
Hyperinsulinemia secondary to adenoma of pancreas;
report of case with operative cure
Arch.Surg., 28, 223, 1934
- 133) RUBANYI, P., SIKLOS, L.:
Chirurgische Behandlung der Insulome
Zentralbl.Chirurgie, 97, 1153, 1972
- 134) SAILER, S., ZINNINGER, M.M.:
Massive islet cell tumor of the pancreas
without hypoglycemia.
Surg.Gynec.Obstet. 82, 301, 1946
- 135) SAYLE, B.A., LANGE, P.A., GREEN W.O.jr., et al:
Cushings syndrome due to islet cell carcinoma of
the pancreas. Report of two cases:
one with elevated 5-hydroxy indole acetic and
complicated by aspergillosis
Ann.Int.Med. 63, 58, 1965
- 136) SCHULTIS, K., SAILER, F.X.:
Organischer Hyperinsulinismus; Diagnose und Therapie
Med.Welt 14, 1213, 1966
- 137) SCHULZE, W.:
Die Bedeutung der Langerhansschen Inseln im Pankreas
Arch.mikrosk.Anatom. 56, 491, 1906

- 138) SCHWARTZ, J.F., ZWIREN', G.T.:
Islet cell adenomatosis and adenoma in an infant
J.Pediat. 79/2, 232, 1971
- 139) SEIFERT, G., BERDROW, J.:
Morphologische Klassifikation der Inselzelltumoren
des Pankreas und endokrine Aktivität
Ärztl. Wochenschrift, 38, 829, 1958
- 140) SHATNEY, C.H., GRAGE, T.B.:
Diagnostic and Surgical Aspects of Insulinoma
Amer.J.Surg. 127, 174, 1974
- 141) SHERMAN, B.M., PEK, S. et al:
Plasma proinsulin in patients with functioning
pancreatic islet cell tumors
J.Clin.Endocr. 35, 271, 1972
- 142) SIRCUS, W.:
Peptide-secreting tumours with special reference to
the pancreas
Gut 10, 506, 1969
- 143) SIRCUS, W., BRUNT, P.W., WALKER, R.J.:
Two cases of " pancreatic cholera" with features of
peptid-secreting adenomatosis of the pancreas
Gut 11, 197, 1970
- 144) SKJOLDBORG, H., MADSEN B.:
Selective angiography in surgical management
of pancreatic insulomas
Acta. Chir. Scand. 137, 169, 1971

- 145) SMITH, M.G., SEIBEL, M.G.:
Tumors of island of Langerhans and Hypoglycemia
Amer.J.Path. 7, 723, 1931
- 146) SSOBOLEW, L.W.:
Zur normalen und pathologischen Morphologie der
inneren Sekretion der Bauchspeicheldrüse
Virchows Archiv, 168, 91, 1902
- 147) STEFANINI, P., CARBONI, M., PATRASSI, N.:
The surgical treatment of occult insulinomas:
a review of the problem
Brit.J.Surg. 61, 1, 1974
- 148) STEINER, D.F., OYER, P.E.:
The biosynthesis of insulin and a probable
precursor of insulin by a human islet cell adenoma
Proc.Nat.Acad.Sci.U.S.A., 57, 473, 1967
- 149) STEINKE, J., SOELDNER, J.S.:
Hypoglycemia due to islet cell tumor in Kracht, J.:
Nebenschilddrüse und endokrine Regulation des Ca-
Stoffwechsels, Spontan-Hypoglykämien, Glucagon
S. 111 - 119, Berlin 1968
(14.Symposium d.dtsch.Ges.f.Endokrinologie)
- 150) TREU, H.A., WIENERS, H., KOCH, G.:
Probleme des organischen Hyperinsulinismus aus
röntgenologischer und chirurgischer Sicht.
Bruns Beitr.zur
klin.Chir. 214, 213, 1967
- 151) TURNER, R.C., OAKLEY, N.W.:
Control of basal insulin secretion, with
special reference to the diagnosis of insulinomas
Brit.Med.J. 1/5754, 132, 1971

- 152) TSCHASSONIKOW, S.:
Über die Struktur und die funktionelle Veränderung
der Zellen des Pankreas.
Dissertation, Warschau 1900
- 153) van der VEER, J.S., CHOUFOER, J.C., QUERIDO, A et al:
Metastatising islet-cell tumor of the pancreas
with hypoglycemia and carcinoid syndrome
Lancet 1, 1416, 1964
- 154) VERNE, J., BOULIN, R., GUENIOT, M.:
Tumeur diabétogène du pancréas.
2.Int.Congr. Internat.Diabetes Fd. Cambridge 1955
- 155) VERNER, J.V., MORRISON, A.B.:
Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery
diarrhea and hypokalemia.
Amer.J.Med. 25, 374, 1958
- 156) WANGER, F.:
Zur Frage der Resektion oder Enukleation des
Insulinoms im Pankreas
Helv.Chir.Acta 40, 787, 1973
- 157) WARREN, S.:
Adenomas of the islands of Langerhans
Amer.J.Path. (Boston) ii, 335, 1926
- 158) WEHLING, H.:
Die Pankreasangiographie
Langebecks Arch.Chir. 327, 109, 1970
- 159) WEINGES, K.F.:
Glucagon. IX Glucagon und Diabetes mellitus
Stuttgart 1968, S.78 f.f.

- 160) WEISSBECKER, L.:
Coma diabeticum und Spontanhypoglykämie
Wien.klin.Wschr., 78, 402, 1966
- 161) van de WEYER, K.H., OVERZIER, C., KÜMMERLE, F.:
Zur klinischen und röntgenologischen Diagnostik bei
Hyperinsulinismus
Radiologe, 9/8, 281, 1969
- 161a) van de WEYER, K.H.:
Radiologische Diagnostik hormonaktiver Tumoren
Langenbecks Arch.f.Klin.Chir. 329, 437, 1971
- 162) WHIPPLE, A.O., FRANTZ, V.K.:
Adenoma of islet cells with hyperinsulinism. A review.
Ann.Surg., 101, 1299, 1935
- 163) WILDER, R.M., ALLAN, F.N., POWER, M.H., ROBERTSON, H.E.:
Carcinoma of the islands of the pancreas.
Hyperinsulinism and hypoglycemia.
J.Am.M.Ass. 89, 348, 1927
- 164) WILLIAMS, C., BRYSON, G.H., HUME, D.H.:
Islet cell tumors and hypoglycaemia
Ann.Surg. 169, 757, 1969
- 1965) WILFE, W.G., MULLER, D.C., SILVER, D.:
Insulinoma of the Pnacreas
Arch.Surg. 178/4, 485, 1972
- 166) WRIGHT, P.D., HENDERSON, K., JOHNSTON, D.A.:
Glucose utilization and insulin secretion
during surgery in man.
Brit.J.Surg., 61, 5, 1974
- 167) WOSTENBERG, P.-W.:
Das Hypoglykämiesyndrom
Z.Gesamte Inn.Med. 25, 473, 1970

- 168) YALOW, R.S., BERSON, S.A.:
Dynamics of insulin secretion
Diabetes 14, 314, 1965
- 169) ZBORALSKE, F.F., AMBERG, J.R.:
Detection of the Zollinger-Ellison syndrome:
the radiologist -responsibility
Amer.J.Roentgen 104, 529, 1968
- 170) ZOLLINGER, R.M., ELLISON, E.H.:
Primary peptic ulcerations of the jejunum
associated with islet cell tumors of the
pancreas
Ann. Surg. 142, 709, 1955
- 171) ZOLLINGER, R.M., CRAIG, T.V.:
Ulcerogenic tumors of the pancreas
Amer.J.Surg. 99, 424, 1960
- 172) ZOLLINGER, R.M., TOMPKINS, R.K., AMERSON, J.R. et al:
Identification of the diarrheogenic hormone associated
with non- β islet cell tumors of the pancreas.
Ann.Surg. 168, 502, 1968
- 173) ZOLLINGER, R.M.:
The pancreas and the first hormones
Amer.J.Med.Sci 260, 245, 1970

X I LEBENS LAUF

Am 24.12.1949 wurde ich als erster von drei Söhnen der Eheleute Fritz Christ und Margot, geb. Obmann, in Waldlaubersheim geboren. Hier besuchte ich von 1955 bis 1959 die Grundschule, von der ich auf das staatl. Stefan-George-Gymnasium in Bingen überwechselte. An dieser Schule legte ich im Juni 1968 die Reifeprüfung des altsprachlichen Zweiges ab.

Im Wintersemester 1968/69 begann ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz das Studium der Medizin. An dieser Universität legte ich am 2.10.1969 die naturwissenschaftliche, am 27.9.1971 die ärztliche Vorprüfung ab. Am 24.6.1975 bestand ich hier das medizinische Staatsexamen.

Im August 1975 heiratete ich die Realschullehrerin Eva-Marie Brichta.

Meine Medizinalassistenzeit leistete ich an folgenden Stellen ab:

- 1) 1.9.1975 - 15.12.1975 Institut für Anaesthesiologie der Universität Mainz
- 2) 1.1.1976 - 15. 5.1976 Chirurgische Abteilung des Heilig-Geist-Hospitals in Bingen
- 3) 1.6.1976 - 1.10.1976 I.Med.Klinik der Universität Mainz

Am 1.11.1976 erhielt ich meine Approbation als Arzt.

Zur Zeit bin ich als Assistenzarzt in der chirurgischen Abteilung des Diakoniekrankenhauses Bad Kreuznach tätig.

